

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 428 896**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04	(2006.01) A61P 17/06	(2006.01)
A61K 31/55	(2006.01) A61P 19/02	(2006.01)
A61P 1/04	(2006.01) A61P 19/04	(2006.01)
A61P 1/16	(2006.01) A61P 19/10	(2006.01)
A61P 1/18	(2006.01) A61P 25/00	(2006.01)
A61P 9/00	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
A61P 9/10	(2006.01) A61P 35/04	(2006.01)
A61P 11/00	(2006.01) A61P 43/00	(2006.01)
A61P 13/12	(2006.01)	
A61P 17/00	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.11.2008 E 08850399 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.07.2013 EP 2221308**

54 Título: **Compuesto de benzacepinona**

30 Prioridad:

16.11.2007 JP 2007297532

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

12.11.2013

73 Titular/es:

**UBE INDUSTRIES, LTD. (100.0%)
1978-96, OAZA KOGUSHI
UBE-SHI, YAMAGUCHI 755-8633, JP**

72 Inventor/es:

**SUZUKI, NAOTO;
TSUZAKI, YASUNORI;
YOSHIMURA, KIMIHICO;
HAGIHARA, MASAHICO;
WADA, YUKINORI;
MARUYAMA, MASAO;
FUJII, NOBUYOSHI y
AGA, YASUHIRO**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 428 896 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuesto de benzacepinona

CAMPO TÉCNICO

5 La presente invención se refiere a un nuevo compuesto de benzacepinona y a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo útil como una medicina. Más específicamente, el compuesto de benzacepinona según la presente invención es un antagonista de un receptor α_v de integrinas (en particular, de $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$ y $\alpha_v\beta_6$), por lo que es útil como un agente terapéutico y/o un agente profiláctico de una enfermedad con la que se relaciona un receptor α_v de integrinas, por ejemplo, osteoporosis, reestenosis vascular, neovascularización, aterosclerosis, artritis inflamatoria, artritis reumatoide, 10 cáncer, crecimiento tumoral metastásico y fibrosis, y otras enfermedades con las que se relaciona un receptor α_v de integrinas.

ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA

15 La integrina es un complejo glucoproteico transmembranal de un heterodímero que intermedia en el proceso de adhesión celular y de transducción de señales, y comprende una subunidad α y una subunidad β . La afinidad y la especificidad relativas para la unión del ligando están determinadas por diversas combinaciones de las varias subunidades α y subunidades β .

20 Las integrinas $\alpha_v\beta_3$ y $\alpha_v\beta_5$ son expresadas en muchos tipos celulares, y han demostrado ser intermedios no solo en la adhesión de los osteoclastos a la matriz ósea, sino también en algunos procesos biológicamente relacionados tales como la migración, la adhesión o la proliferación, etc. de células musculares lisas vasculares, de células tumorales y de células endoteliales, etc. En particular, se ha sugerido que juegan un papel en diversos tipos de estados y estados patológicos que incluyen la metástasis tumoral, el crecimiento de tumores sólidos (neoplasia), la osteoporosis, incluyendo la enfermedad de Paget, la hipercalcemia humoral maligna, la osteopenia, la angiogénesis, incluyendo la angiogénesis tumoral, la artritis, incluyendo la artritis reumatoide, la psoriasis y la migración de células musculares lisas (por ejemplo, la reestenosis, la arteriosclerosis).

25 La integrina $\alpha_v\beta_6$ juega un importante papel en procesos fisiológicos y patológicos (por ejemplo, inflamación, curación de heridas y tumores) con los que se relacionan las células epiteliales. En particular, se ha sabido que la expresión de la misma está aumentada en pulmón, piel, riñón, hígado, útero, etc., en el momento de los ciclos sexuales o en daños tisulares debidos a la inflamación, que se considera relacionada con la inflamación, la fibrosis, etc. de estos órganos internos mediante el control de las células inflamatorias o de citocinas tales como el TGF- β , etc.

30 Con respecto a los tumores y a la fibrosis, no solo la integrina $\alpha_v\beta_6$, sino también la integrina $\alpha_v\beta_3$ se relaciona con los mismos, de forma que la inhibición de ambas integrinas puede considerarse útil para la supresión de tumores y de fibrosis, (véanse las Bibliografías no Patentes 1 a 3).

35 Hasta ahora se han desvelado compuestos de benzacepinonas similares a los compuestos de la presente invención, y se ha sabido que estos compuestos tienen una actividad inhibitoria de las integrinas $\alpha_v\beta_3$ y $\alpha_v\beta_5$ (véanse las Bibliografías Patentes 1 a 8). Sin embargo, no puede decirse que pueden obtenerse unos efectos suficientes desde los puntos de eficacia medicinal, farmacocinética, etc. Tampoco se ha desvelado específicamente que estos compuestos tengan una actividad inhibitoria de la integrina $\alpha_v\beta_6$.

40 Consecuentemente, se ha deseado desarrollar series no peptídicas de compuestos de bajo peso molecular con una adicionalmente excelente actividad antagonista del receptor α_v de integrinas en eficacia, características farmacodinámicas y características farmacocinéticas tales como la biodisponibilidad oral y la duración, etc. Además, en cualquiera de las Bibliografías mencionadas anteriormente, no hay una desvelación concreta sobre un compuesto de benzacepinona con una estructura anular de imidazol que está unida a través del anillo a una cadena lateral del anillo de benzacepina según el compuesto de la presente invención.

45 [Bibliografía no Patente 1] Cell, 96, 319 (1999)

[Bibliografía no Patente 2] J. Med. Chem., 45, 1045 (2002)

[Bibliografía no Patente 3] Mol. Cell Biol, 27, 4444 (2007)

[Bibliografía Patente 1] WO96/00574A

[Bibliografía Patente 2] WO96/00730A

50 [Bibliografía Patente 3] WO98/14192A

[Bibliografía Patente 4] WO98/15278A

[Bibliografía Patente 5] WO99/06049A

[Bibliografía Patente 6] WO99/15170A

[Bibliografía Patente 7] WO99/15178A

[Bibliografía Patente 8] WO02/90325A

5 DESVELACIÓN DE LA INVENCION

PROBLEMAS QUE DEBE RESOLVER LA INVENCION

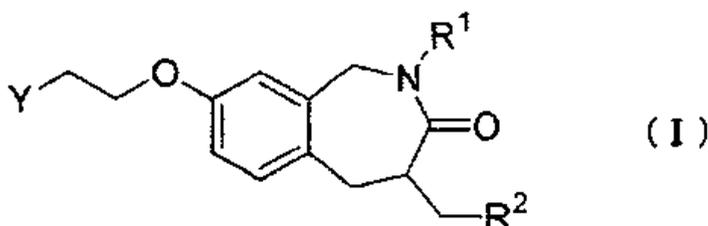
10 Los presentes inventores han estudiado seriamente sobre la síntesis de un(os) compuesto(s) con una actividad antagonista del receptor α_v de integrinas ($\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$ y $\alpha_v\beta_6$) y su acción farmacológica, y como resultado, han encontrado que un nuevo compuesto de benzacepinona tiene una potente actividad antagonista del receptor α_v de integrinas, y tiene una excelente absorción oral y duración del efecto, mediante lo que se ha conseguido la presente invención. Consecuentemente, la presente invención es para proporcionar un nuevo compuesto de benzacepinona con una potente actividad antagonista del receptor α_v de integrinas, y una excelente absorción oral y duración del efecto, y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

MEDIO PARA RESOLVER LOS PROBLEMAS

15 Los presentes inventores han estudiado intensamente sobre un compuesto de benzacepinona, y como resultado han encontrado que una serie de compuestos de benzacepinonas que tienen en la posición 8 de un anillo de benzacepinona un grupo etoxi sustituido con un grupo heteroarilo específico, es decir, una serie de compuestos de benzacepinonas en los que el grupo heteroarilo tiene un grupo 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-ilo o un grupo 1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-ilo, tiene una potente actividad antagonista del receptor α_v de integrinas (particularmente, de $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$ y $\alpha_v\beta_6$), y una excelente absorción oral y duración del efecto, mediante lo que han conseguido la presente invención.

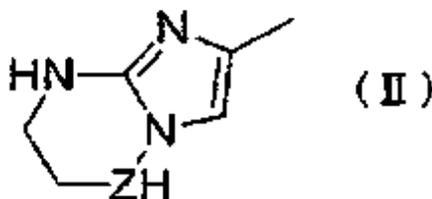
20 El "compuesto de benzacepinona" en la presente invención significa (1) un compuesto representado por la siguiente fórmula (I):

25 [Fórmula 1]



en la que R^1 representa un grupo alquilo C_1-C_6 o un grupo haloalquilo C_1-C_6 , R^2 representa un grupo carboxilo que puede estar protegido, Y representa la fórmula (II):

[Fórmula 2]



30 en la que Z representa CH o un átomo de nitrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En el compuesto de benzacepinona representado por la fórmula (I) de la presente invención, es preferible

35 (2) el compuesto descrito en (1) en la que R^1 es un grupo alquilo C_1-C_4 , un grupo fluoroalquilo C_1-C_4 o un grupo

cloroalquilo C₁-C₄,

(3) el compuesto descrito en (1) en la que R¹ es un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 2,2-difluoroetilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo o un grupo 2,2,2-tricloroetilo,

5 (4) el compuesto descrito en (1) en la que R¹ es un grupo etilo, difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 2,2-difluoroetilo o un grupo 2,2,2-trifluoroetilo,

(5) el compuesto descrito en (1) en la que R¹ es un grupo etilo, trifluorometilo o un grupo 2,2,2-trifluoroetilo,

10 (6) el compuesto descrito en (1) en la que R² es un grupo carboxilo que puede estar protegido con un grupo alquilo C₁-C₁₂, un grupo aralquilo C₇-C₁₈, un grupo alquilo C₁-C₂ sustituido con un grupo alcaniloxi C₂-C₅, un grupo alquilo C₁-C₂ sustituido con un grupo (alcoxi C₁-C₄) carboniloxi, un grupo N,N-dimetilaminocarbonilmetilo, un grupo 2-(morfolin-4-il) etilo, un grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) metilo o un grupo (5-fenil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) metilo,

15 (7) el compuesto descrito en (1) en la que R² es un grupo carboxilo que puede estar protegido con un grupo metilo, etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo 1-etilpropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo 3,3-dimetilbutilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo neopentilo, un grupo terc-pentilo, un grupo 1-metilbutilo, un grupo hexilo, un grupo 1-metilpentilo, un grupo 2-metilpentilo, un grupo 3-metilpentilo, un grupo 1-etilbutilo, un grupo 2-etilbutilo, un grupo heptilo, un grupo octilo, un grupo nonilo, un grupo decilo, un grupo undecilo, un grupo dodecilo, un grupo bencilo, un grupo fenetilo, un grupo fenilpropilo, un grupo fenilbutilo, un grupo fenilpentilo, un grupo fenilhexilo, un grupo fenilheptilo, un grupo feniloctilo, un grupo fenilnonilo, un grupo fenildecilo, un grupo fenilundecilo, un grupo fenildodecilo, un grupo acetoximetilo, un grupo 1-acetoxietilo, un grupo pivaloiloximetilo, un grupo 1-pivaloiloxi etilo, un grupo etoxicarboniloximetilo, un grupo 1-etoxicarbonil-oxietilo, un grupo N,N-dimetilaminocarbonilmetilo, un grupo 2-(morfolin-4-il) etilo o un grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) metilo,

20 (8) el compuesto descrito en (1) en la que R² es un grupo carboxilo que puede estar protegido con un grupo metilo, etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo 1-etilpropilo, un grupo butilo, un grupo 3,3-dimetilbutilo, un grupo pentilo, un grupo hexilo, un grupo heptilo, un grupo octilo, un grupo nonilo, un grupo decilo, un grupo undecilo, un grupo dodecilo, un grupo bencilo, un grupo fenetilo, un grupo fenilpropilo, un grupo fenilbutilo, un grupo fenilpentilo, un grupo fenilhexilo, un grupo fenilheptilo, un grupo feniloctilo, un grupo fenilnonilo, un grupo fenildecilo, un grupo fenilundecilo, un grupo fenildodecilo, un grupo acetoximetilo, un grupo pivaloiloximetilo, un grupo 1-pivaloiloxi etilo, un grupo N,N-dimetilaminocarbonilmetilo, un grupo 2-(morfolin-4-il) etilo o un grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) metilo.

25 (9) el compuesto descrito en (1) en la que R² es un grupo carboxilo que puede estar protegido con un grupo etilo, propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo pentilo, un grupo hexilo, un grupo heptilo, un grupo octilo, un grupo nonilo, un grupo decilo, un grupo undecilo, un grupo bencilo, un grupo 2-fenetilo, un grupo 3-fenilpropilo, un grupo 4-fenilbutilo, un grupo 5-fenilpentilo, un grupo 6-fenilhexilo, un grupo 7-fenilheptilo, un grupo 8-feniloctilo, un grupo 9-fenilnonilo, un grupo 10-fenildecilo, un grupo pivaloiloximetilo, un grupo N,N-dimetilaminocarbonilmetilo, un grupo 2-(morfolin-4-il) etilo o un grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) metilo.

30 También, en los anteriormente mencionados de (2) - (5), (6) - (9), un número muestra los compuestos más preferidos, y los compuestos obtenidos mediante la elección de R¹ de entre los grupos (2) - (5), y la elección de R² de entre los grupos (6) - (9), o estos opcionalmente combinados, son compuestos preferidos.

Por ejemplo, pueden mencionarse

35 (10) el compuesto de benzacepinona descrito en (1) en la que R¹ es un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo fluoroalquilo C₁-C₄ o un grupo cloroalquilo C₁-C₄,

R² es un grupo carboxilo que puede estar protegido con un grupo alquilo C₁-C₁₂, un grupo aralquilo C₇-C₁₈, un grupo alquilo C₁-C₂, un grupo sustituido con alcaniloxi C₂-C₅, un grupo alquilo C₁-C₂ sustituido con un grupo (alcoxi C₁-C₄) carboniloxi, un grupo N,N-dimetilaminocarbonilmetilo, un grupo 2-(morfolin-4-il) etilo, un grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) metilo o un grupo (5-fenil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) metilo, e Y es la fórmula (II),

40 (11) el compuesto de benzacepinona descrito en (1) en la que R¹ es un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 2,2-difluoroetilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo o un grupo 2,2,2-tricloroetilo,

45 R² es un grupo carboxilo que puede estar protegido con un grupo metilo, etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo 1-etilpropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo 3,3-dimetilbutilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo neopentilo, un grupo terc-pentilo, un grupo 1-metilbutilo, un grupo hexilo, un grupo 1-metilpentilo, un grupo 2-metilpentilo, un grupo 3-metilpentilo, un grupo 1-etilbutilo, un grupo 2-etilbutilo, un grupo heptilo, un grupo octilo, un grupo nonilo, un grupo decilo, un grupo undecilo, un grupo dodecilo, un grupo bencilo, un grupo fenetilo, un grupo fenilpropilo, un grupo fenilbutilo, un grupo fenilpentilo, un grupo fenilhexilo, un grupo fenilheptilo, un grupo feniloctilo, un grupo fenilnonilo, un grupo fenildecilo, un grupo fenilundecilo, un grupo fenildodecilo, un grupo acetoximetilo, un grupo 1-acetoxietilo, un grupo pivaloiloximetilo, un grupo 1-pivaloiloxi etilo, un

grupo etoxicarboniloximetilo, un grupo 1-etoxicarboniloxietilo, un grupo N,N-dimetilaminocarboniletilo, un grupo 2-(morfolin-4-il) etilo o un grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) metilo,

e Y es la fórmula (II),

5 (12) el compuesto de benzacepinona descrito en (1) en la que R¹ es un grupo etilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 2,2-difluoroetilo o un grupo 2,2,2-trifluoroetilo,

10 R² es un grupo carboxilo que puede estar protegido con un grupo metilo, etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo 1-etilpropilo, un grupo butilo, un grupo 3,3-dimetilbutilo, un grupo pentilo, un grupo hexilo, un grupo heptilo, un grupo octilo, un grupo nonilo, un grupo decilo, un grupo undecilo, un grupo dodecilo, un grupo bencilo, un grupo fenetilo, un grupo fenilpropilo, un grupo fenilbutilo, un grupo fenilpentilo, un grupo fenilhexilo, un grupo fenilheptilo, un grupo feniloctilo, un grupo fenilnonilo, un grupo fenildecilo, un grupo fenilundecilo, un grupo fenildodecilo, un grupo acetoximetilo, un grupo pivaloiloximetilo, un grupo 1-pivaloiloxietilo, un grupo N,N-dimetilaminocarbonilmetilo, un grupo 2-(morfolin-4-il) etilo o un grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) metilo,

e Y es la fórmula (II),

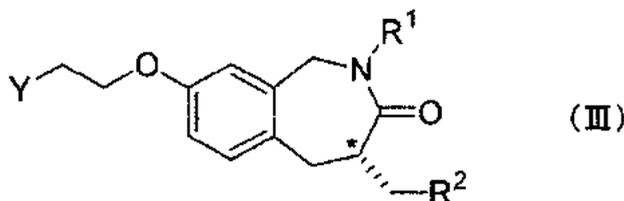
15 (13) el compuesto de benzacepinona descrito en (1) en la que R¹ es un grupo etilo, un grupo trifluorometilo o un grupo 2,2,2-trifluoroetilo,

20 R² es un grupo carboxilo que puede estar protegido con un grupo etilo, propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo pentilo, un grupo hexilo, un grupo heptilo, un grupo octilo, un grupo nonilo, un grupo decilo, un grupo undecilo, un grupo bencilo, un grupo 2-fenetilo, un grupo 3-fenilpropilo, un grupo 4-fenilbutilo, un grupo 5-fenilpentilo, un grupo 6-fenilhexilo, un grupo 7-fenilheptilo, un grupo 8-feniloctilo, un grupo 9-fenilnonilo, un grupo 10-fenildecilo, un grupo pivaloiloximetilo, un grupo N,N-dimetilaminocarbonilmetilo, un grupo 2-(morfolin-4-il) etilo o un grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) metilo,

e Y es la fórmula (II).

25 En la presente invención, el compuesto de benzacepinona representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es preferiblemente un compuesto de benzacepinona representado por la siguiente fórmula (III):

[Fórmula 3]



en la que el átomo de carbono al que está unido * tiene una configuración estérica (S), y R¹, R² e Y tienen los mismos significados que los definidos anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 En la presente invención, como compuestos preferidos que tienen la fórmula (I), pueden mencionarse,

ácido 2-etil-3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético,

ácido 3-oxo-2-propil-8-[2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético,

35 ácido 2-isopropil-3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético,

ácido 2-butil-3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético,

40 ácido 2-isobutil-3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético,

ácido 2-(sec-butil)-3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético,

ácido 2-difluorometil-3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético,

- ácido 3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético,
- ácido 2-(2-fluoroetil)-3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético,
- 5 ácido 2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-etoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético,
- ácido 3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético,
- 10 ácido 3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-tricloro-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético,
- ácido 2-etil-3-oxo-[2-(1,2,3,4-tetrahydroimidazo[1,2-b][1,2,4]triacin-6-il)etoxi]-253,4)-5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético,
- ácido 3-oxo-2-propil-8-[2-(1,2,3,4-tetrahydroimidazo[1,2-b][1,2,4]triacin-6-il)etoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético,
- 15 ácido 2-isopropil-3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahydroimidazo[1,2-b][1,2,4]triacin-6-il)etoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético,
- ácido 2-butil-3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahydroimidazo[1,2-b][1,2,4]triacin-6-yl)etoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético,
- 20 ácido 2-isobutil-3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahydroimidazol,2-b)[1,2,4]triacin-6-il)etoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético,
- ácido 2-(sec-butil)-3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahydroimidazo[1,2-b][1,2,4]triacin-6-il)etoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético,
- ácido 2-difluorometil-3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahydroimidazo[1,2-b][1,2,4]triacin-6-il)-etoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético,
- 25 ácido 3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahydroimidazo[1,2-b][1,2,4]triacin-6-il)etoxi]-2-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético,
- ácido 2-(2-fluoroetil)-3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahydroimidazo[1,2-b][1,2,4]triacin-6-il)-etoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético,
- 30 ácido 2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahydroimidazo[1,2-b][1,2,4]triacin-6-il)etoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético,
- ácido 3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahydroimidazo[1,2-b][1,2,4]triacin-6-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético, o
- ácido 3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahydroimidazo[1,2-b][1,2,4]triacin-6-il)etoxi]-2-(2,2,2-tricloroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético,
- 35 o un compuesto en el que el grupo carboxilo del mismo esté protegido por un grupo protector (dicho grupo protector es un grupo alquilo C₁-C₁₂ alquilo, un grupo aralquilo C₇-C₁₈, un grupo alquilo C₁-C₂ sustituido con un grupo alcanoiloxi C₂-C₅, un grupo alquilo C₁-C₂ sustituido con un grupo (alcoxi C₁-C₄) carboniloxi, un grupo N,N-dimetilaminocarbonilmetilo, un grupo 2-(morfolin-4-il) etilo, un grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) metilo o un grupo (5-fenil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) metilo).
- 40 más preferiblemente
- ácido 2-etil-3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético,
- ácido 2-difluorometil-3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético,
- 45 ácido 3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-txifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético,
- ácido 2-(2-fluoroetil)-3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético,

- ácido 2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-etoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético,
- ácido 3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético,
- 5 ácido 2-etil-3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahydroimidazo[1,2-b][1,2,4]triacin-6-il)etoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético,
- ácido 2-difluorometil-3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahydroimidazo[1,2-b][1,2,4]triacin-6-il)-etoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético,
- 10 ácido 3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahydroimidazo[1,2-b][1,2,4]triacin-6-il)etoxi]-2-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético,
- ácido 2-(2-fluoroetil)-3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahydroimidazo[1,2-b][1,2,4]triacin-6-il)-etoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético,
- 15 ácido 2-(2,2-difluoroetil)-3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahydroimidazo[1,2-b][1,2,4]triacin-6-il)etoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético, o
- ácido 3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahydroimidazo[1,2-b][1,2,4]triacin-6-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético,
- 20 o un compuesto en el que el grupo carboxilo del mismo esté protegido por un grupo protector (dicho grupo protector es un grupo metilo, etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo 1-etilpropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo 3,3-dimetilbutilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo neopentilo, un grupo terc-pentilo, un grupo 1-metilbutilo, un grupo hexilo, un grupo 1-metilpentilo, un grupo 2-metilpentilo, un grupo 3-metilpentilo, un grupo 1-etilbutilo, un grupo 2-etilbutilo, un grupo heptilo, un grupo octilo, un grupo nonilo, un grupo decilo, un grupo undecilo, un grupo dodecilo, un grupo bencilo, un grupo fenetilo, un grupo fenilpropilo, un grupo fenilbutilo, un grupo fenilpentilo, un grupo fenilhexilo, un grupo fenilheptilo, un grupo feniloctilo, un grupo fenilnonilo, un grupo fenildecilo, un grupo fenilundecilo, un grupo fenildodecilo, un grupo acetoximetilo, un grupo 1-acetoxietilo, un grupo pivaloiloximetilo, un grupo 1-pivaloiloxietilo, un grupo etoxicarboniloximetilo, un grupo 1-etoxicarboniloxietilo, un grupo N,N-dimetilaminocarbonilmetilo, un grupo 2-(morfolin-4-il) etilo o un grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) metilo.),
- 25 aún más preferiblemente
- 30 ácido 2-etil-3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético,
- ácido (4S)-2-etil-3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-y)]etoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético,
- 35 ácido 3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético,
- ácido (4S)-3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético,
- 40 ácido (4S)-3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético,
- ácido 2-etil-3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahydroimidazo[1,2-b][1,2,4]triacin-6-il)etoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético,
- 45 ácido (4S)-2-etil-3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahydroimidazo[1,2-b][1,2,4]triacin-6-il)etoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético,
- ácido 3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahydroimidazo[1,2-b][1,2,4]triacin-6-il)etoxi]-2-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético,
- ácido (4S)-3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahydroimidazo[1,2-b][1,2,4]triacin-6-il)etoxi]-2-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético,
- ácido 3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahydroimidazo[1,2-b][1,2,4]triacin-6-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-

- 1H-2-benzacepin-4-acético, o
- ácido (4S)-3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahydroimidazo[1,2-b][1,2,4]triacin-6-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético,
- 5 o un compuesto en el que el grupo carboxilo del mismo esté protegido por un grupo protector (dicho grupo protector es un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo 1-etilpropilo, un grupo butilo, un grupo 3,3-dimetilbutilo, un grupo pentilo, un grupo hexilo, un grupo heptilo, un grupo octilo, un grupo nonilo, un grupo decilo, un grupo undecilo, un grupo dodecilo, un grupo bencilo, un grupo fenetilo, un grupo fenilpropilo, un grupo fenilbutilo, un grupo fenilpentilo, un grupo fenilhexilo, un grupo fenilheptilo, un grupo feniloctilo, un grupo fenilnonilo, un grupo fenildecilo, un grupo fenilundecilo, un grupo fenildodecilo, un grupo acetoximetilo, un grupo pivaloiloximetilo, un grupo 1-pivaloiloxietilo, un grupo N,N-dimetilaminocarbonilmetilo, un grupo 2-(morfolin-4-il) etilo o un grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) metilo),
- 10 particularmente preferiblemente
- ácido 3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético,
- 15 ácido (4S)-3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético,
- 3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de etilo,
- 20 (4S)-3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de etilo,
- 3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de propilo,
- (4S)-3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de propilo,
- 25 3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de isopropilo,
- (4S)-3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de isopropilo,
- 30 3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de heptilo,
- (4S)-3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de heptilo,
- 3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de undecilo,
- 35 (4S)-3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de undecilo,
- 3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[3,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de bencilo,
- (4S)-3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de bencilo,
- 40 3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de (10-fenil) decilo,
- (4S)-3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de (10-fenil) decilo,
- 45 3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de pivaloiloximetilo,
- (4S)-3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de pivaloiloximetilo,

- 3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de (N,N-dimetilaminocarbonil) metilo,
 (4S)-3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de (N,N-dimetilaminocarbonil) metilo,
- 5 3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de [2-(morfolin-4-il)] etilo,
 (4S)-3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de [2-(morfolin-4-il)] etilo,
- 10 3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) metilo,
 (4S)-3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) metilo,
 ácido 3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-b][1,2,4]triacin-6-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético,
- 15 ácido (4S)-3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-b][1,2,4]triacin-6-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético,
 3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-b][1,2,4]triacin-6-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de etilo,
- 20 (4S)-3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-b][1,2,4]triacin-6-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de etilo,
 3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-b][1,2,4]triacin-6-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de propilo,
 (4S)-3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-b][1,2,4]triacin-6-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de propilo,
- 25 3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-b][1,2,4]triacin-6-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de isopropilo,
 (4S)-3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-b][1,2,4]triacin-6-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de isopropilo,
- 30 3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-b][1,2,4]triacin-6-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de heptilo,
 (4S)-3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-b][1,2,4]triacin-6-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de heptilo,
 3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-b][1,2,4]triacin-6-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de undecilo,
- 35 (4S)-3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-b][1,2,4]triacin-6-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de undecilo,
 3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-b][1,2,4]triacin-6-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de bencilo,
- 40 (4S)-3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-b][1,2,4]triacin-6-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de bencilo,
 3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-b][1,2,4]triacin-6-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de (10-fenil) decilo,
 (4S)-3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-b][1,2,4]triacin-6-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de (10-fenil) decilo,
- 45 3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-b][1,2,4]triacin-6-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de pivaloiloximetilo,
 (4S)-3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-b][1,2,4]triacin-6-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-

1H-2-benzacepin-4-acetato de pivaloiloximetilo,

3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-b]-[1,2,4]triacin-6-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de (N,N-dimetilaminocarbonil) metilo,

5 (4S)-3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-b][1,2,4]triacin-6-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de (N,N-dimetilaminocarbonil) metilo,

3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-b][1,2,4]triacin-6-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de [2-(morfolin-4-il)] etilo,

(4S)-3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-b][1,2,4]triacin-6-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de [2-(morfolin-4-il)] etilo,

10 3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-b][1,2,4]triacin-6-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) metilo, o

(4S)-3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-b][1,2,4]triacin-6-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) metilo.

15 EFECTOS DE LA INVENCION

El compuesto de benzacepinona representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la presente invención, tiene unas excelentes características desde los puntos de solubilidad, absorción oral, concentración en sangre, estabilidad metabólica, distribución tisular, biodisponibilidad (biodisponibilidad; BA), actividad *in vitro*, actividad *in vivo*, rapidez en la aparición de los efectos medicinales, duración de los efectos medicinales, estabilidad física, interacciones farmacológicas, toxicidad, etc., y adicionalmente muestra una excelente actividad antagonista del receptor α_v de integrinas (particularmente, de $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$ y $\alpha_v\beta_6$). Por lo tanto, según la presente invención, es útil como un agente profiláctico o terapéutico o en enfermedades en las que está relacionado el receptor α_v de integrinas (particularmente, de $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$ y $\alpha_v\beta_6$) (por ejemplo, osteoporosis, reestenosis vascular, arteriosclerosis, aneurisma disecante, ataque isquémico transitorio, apoplejía, angina de pecho, aterosclerosis, artritis inflamatoria, artritis reumatoide, artrosis, psoriasis, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, cáncer, crecimiento tumoral metastásico, hiperplasia de tejido conectivo en órganos, fibrosis (en particular, fibrosis pulmonar, fibrosis quística, fibrosis cutánea, fibrosis hepática, cirrosis, fibrosis uretral, fibrosis renal, fibrosis cardiaca, fibrosis endocárdica infantil, fibrosis pancreática, queratinización obstaculizada de la piel, esclerodermia, esclerosis múltiple, sarcoma, curación de heridas)).

30 BREVE EXPLICACION DEL DIBUJO

La [Fig. 1] es una gráfica que muestra una cantidad de FITC-dextrano extraída de un Matrigel recogido en una prueba de angiogénesis con Matrigel de un grupo de control, de un grupo con vehículo y de un grupo al que se administra el compuesto que se va a ensayar.

35 MEJOR MODO DE LLEVAR A CABO LA INVENCION

En el compuesto representado por la anteriormente mencionada fórmula (I), como el "grupo alquilo C₁-C₆" mostrado por R¹, puede mencionarse, por ejemplo, un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado tal como un grupo metilo, etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo neopentilo, un grupo terc-pentilo, un grupo 1-etilpropilo, un grupo 1-metilbutilo, un grupo 2-metilbutilo, un grupo 1,2-dimetilpropilo, un grupo hexilo, un grupo 1-metilpentilo, un grupo 2-metilpentilo, un grupo 3-metilpentilo, un grupo 4-metilpentilo, un grupo 1-etilbutilo, un grupo 2-etilbutilo, un grupo 1,1-dimetilbutilo, un grupo 2,2-dimetil-butilo, un grupo 3,3-dimetilbutilo, un grupo 1,2-dimetilbutilo, un grupo 1,3-dimetilbutilo o un grupo 2,3-dimetilbutil, preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₄, más preferiblemente un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo o un grupo sec-butilo, particularmente preferiblemente un grupo etilo.

La porción de "halógeno" del "grupo haloalquilo C₁-C₆" mostrada por R¹ significa un átomo de halógeno, y dicho átomo de halógeno puede mencionarse, por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, preferiblemente un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo, más preferiblemente un átomo de flúor o un átomo de cloro, particularmente preferiblemente un átomo de flúor.

Como el "grupo haloalquilo C₁-C₆" mostrado por R¹, puede mencionarse, por ejemplo, el anteriormente mencionado "grupo alquilo C₁-C₆" sustituido con los anteriormente mencionados 1 o 2 o más átomos de halógeno tal como un grupo fluorometilo, un grupo clorometilo, un grupo bromometilo, un grupo yodometilo, un grupo difluorometilo, un grupo

5 diclorometilo, un grupo dibromometilo, un grupo diyodometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo triclorometilo, un grupo 1-fluoroetilo, un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 2-cloroetilo, un grupo 2-bromo-etilo, un grupo 2,2-difluoroetilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo pentafluoroetilo, un grupo 2,2-dicloroetilo, un grupo 2,2,2-tricloroetilo, un grupo 1-fluoropropilo, un grupo 2-fluoropropilo, un grupo 3-fluoropropilo, un grupo 3,3,3-trifluoropropilo, un grupo perfluoropropilo, un grupo 1-fluorometiletilo, un grupo 1-difluorometiletilo, un grupo 1-trifluorometiletilo, un grupo 1-fluoro-1-metiletilo, un grupo 4-fluorobutilo, un grupo perfluorobutilo, un grupo 5-fluoropentilo, un grupo perfluoropentilo, un grupo 6-fluorohexilo o un grupo perfluorohexilo, preferiblemente un grupo fluoroalquilo C₁-C₄ o un grupo cloroalquilo C₁-C₄, más preferiblemente un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 2,2-difluoroetilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo o un grupo 2,2,2-tricloroetilo, particularmente preferiblemente un grupo trifluorometilo o un grupo 2,2,2-trifluoroetilo.

15 R¹ es preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo fluoroalquilo C₁-C₄ o un grupo cloroalquilo C₁-C₄, más preferiblemente un grupo etilo, propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 2,2-difluoroetilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo o un grupo 2,2,2-tricloroetilo, más aún preferiblemente un grupo etilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 2,2-difluoroetilo o un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, particularmente preferiblemente un grupo etilo, un grupo trifluorometilo o un grupo 2,2,2-trifluoroetilo.

20 Como el grupo protector del grupo carboxilo que puede ser protegido mostrado por R² en la fórmula (I), puede mencionarse, por ejemplo, un grupo alquilo C₁-C₁₂ tal como un grupo metilo, etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo 1-etilpropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo 3,3-dimetilbutilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo neopentilo, un grupo terc-pentilo, un grupo 1-metilbutilo, un grupo hexilo, un grupo 1-metilpentilo, un grupo 2-metilpentilo, un grupo 3-metilpentilo, un grupo 1-etilbutilo, un grupo 2-etilbutilo, un grupo heptilo, un grupo octilo, un grupo nonilo, un grupo decilo, un grupo undecilo, o un grupo dodecilo; un grupo aralquilo C₇-C₁₈ tal como un grupo bencilo, un grupo fenetilo, un grupo fenilpropilo, un grupo fenilbutilo, un grupo fenilpentilo, un grupo fenilhexilo, un grupo fenilheptilo, un grupo feniloctilo, un grupo fenilnonilo, un grupo fenildecilo, un grupo fenilundecilo, o un grupo fenildodecilo; un grupo alquilo C₁-C₄ sustituido con un grupo alcanoiloxi C₂-C₅ tal como un grupo acetoximetilo, un grupo 1-acetoxietilo, un grupo 1-acetoxipropilo, un grupo 1-acetoxibutilo, un grupo propanoiloximetilo, un grupo 1-propanoiloxietilo, un grupo butanoiloximetilo, un grupo 1-butanoiloxietilo, un grupo pivaloiloximetilo, un grupo 1-pivaloiloxietilo, un grupo 1-pivaloiloxipropilo o un grupo 1-pivaloiloxibutilo; un grupo alquilo C₁-C₄ sustituido con un grupo (alcoxi C₁-C₄) carboniloxi tal como un grupo metoxicarboniloximetilo, un grupo 1-metoxicarboniloxietilo, un grupo etoxicarboniloximetilo, un grupo 1-etoxicarboniloxietilo, un grupo propoxicarboniloximetilo, un grupo 1-propoxicarboniloxietilo, un grupo isopropoxicarboniloximetilo, un grupo 1-isopropoxicarboniloxietilo, un grupo butoxicarboniloximetilo, un grupo 1-butoxicarboniloxietilo, un grupo terc-butoxicarboniloximetilo o un grupo 1-terc-butoxicarboniloxietilo; un grupo N,N-dialquilaminocarbonilalquilo tal como un grupo N,N-dimetilaminocarbonilmetilo o un grupo N,N-dietilaminocarbonilmetilo; un grupo 2-(N,N-dialquilamino) etilo tal como un grupo 2-(N,N-dimetilamino) etilo o un grupo 2-(N,N-dietilamino) etilo; un grupo alquilo sustituido con un anillo de 5 miembros o de 6 miembros heterosaturado monocíclico que contiene 1 o 2 heteroátomo(s) elegido(s) de entre N, O y S tal como un grupo 2-(morfolin-4-il) etilo, un grupo 2-piperidinoetilo o un grupo 2-(4-metil-piperidino) etilo; o un grupo que puede ser convertido en un grupo carboxilo mediante una fácil desprotección en un cuerpo vivo tal como un grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) metilo o un grupo (5-fenil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) metilo, etc.,

45 preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₁₂, un grupo aralquilo C₇-C₁₈, un grupo alquilo C₁-C₂ sustituido con alcanoiloxi C₂-C₅, un grupo alquilo C₁-C₂ sustituido con (C₁-C₄ alcoxi) carboniloxi, un grupo N,N-dimetilaminocarbonilmetilo, un grupo 2-(morfolin-4-il) etilo, un grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) metilo o un grupo (5-fenil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) metilo,

50 más preferiblemente un grupo metilo, etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo 1-etilpropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo 3,3-dimetilbutilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo neopentilo, un grupo terc-pentilo, un grupo 1-metilbutilo, un grupo hexilo, un grupo 1-metilpentilo, un grupo 2-metilpentilo, un grupo 3-metilpentilo, un grupo 1-etilbutilo, un grupo 2-etilbutilo, un grupo heptilo, un grupo octilo, un grupo nonilo, un grupo decilo, un grupo undecilo, un grupo dodecilo, un grupo bencilo, un grupo fenetilo, un grupo fenilpropilo, un grupo fenilbutilo, un grupo fenilpentilo, un grupo fenilhexilo, un grupo fenilheptilo, un grupo feniloctilo, un grupo fenilnonilo, un grupo fenildecilo, un grupo fenilundecilo, un grupo fenildodecilo, un grupo acetoximetilo, un grupo 1-acetoxietilo, un grupo pivaloiloximetilo, un grupo 1-pivaloiloxietilo, un grupo etoxicarboniloximetilo, un grupo 1-etoxicarboniloxietilo, un grupo N,N-dimetilaminocarbonilmetilo, un grupo 2-(morfolin-4-il) etilo o un grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) metilo,

60 aún más preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo 1-etilpropilo, un grupo butilo, un grupo 3,3-dimetilbutilo, un grupo pentilo, un grupo hexilo, un grupo heptilo, un grupo octilo, un grupo nonilo, un grupo decilo, un grupo undecilo, un grupo dodecilo, un grupo bencilo, un grupo fenetilo, un grupo fenilpropilo, un grupo fenilbutilo, un grupo fenilpentilo, un grupo fenilhexilo, un grupo fenilheptilo, un grupo feniloctilo, un grupo fenilnonilo, un grupo fenildecilo, un grupo fenilundecilo, un grupo fenildodecilo, un grupo acetoximetilo, un grupo pivaloiloximetilo, un grupo 1-pivaloiloxietilo, un grupo N,N-dimetilaminocarbonilmetilo, un grupo 2-(morfolin-4-il) etilo o un

grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) metilo,

5 particularmente preferiblemente un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo pentilo, un grupo hexilo, un grupo heptilo, un grupo octilo, un grupo nonilo, un grupo decilo, un grupo undecilo, un grupo bencilo, un grupo 2-fenilheptilo, un grupo 3-fenilpropilo, un grupo 4-fenilbutilo, un grupo 5-fenilpentilo, un grupo 6-fenilhexilo, un grupo 7-fenilheptilo, un grupo 8-feniloctilo, un grupo 9-fenilnonilo, un grupo 10-fenildecilo, un grupo pivaloiloximetilo, un grupo N,N-dimetilaminocarbonilmetilo, un grupo 2-(morfolin-4-il) etilo o un grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) metilo.

Z representa CH o un átomo de nitrógeno.

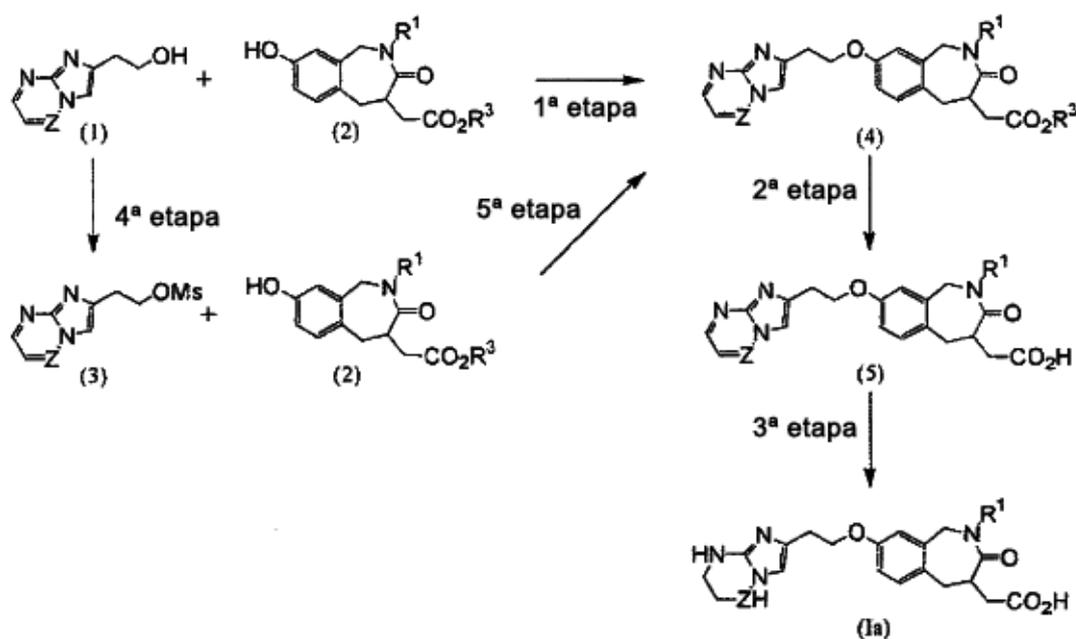
10 Y representa un grupo 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-ilo o un grupo 1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-b][1,2,4]triacin-6-ilo.

El compuesto con la fórmula (I) de la presente invención puede prepararse, por ejemplo, según los siguientes procedimientos.

[Procedimiento 1]

15 El "Procedimiento 1" es un procedimiento para preparar de forma general el Compuesto (Ia) de la presente invención, en la que R² en la fórmula (I) es un grupo carboxilo.

[Fórmula 4]



20 en la que R¹ y Z tienen los mismos significados que los definidos anteriormente, R³ tiene el mismo significado que el grupo protector del grupo carboxilo que puede ser protegido representado por R², y Ms representa un grupo metansulfonilo.

La primera etapa es una etapa de preparación del Compuesto (4) mediante la reacción del Compuesto (1) y del Compuesto (2) en un disolvente orgánico mediante el uso de trifenilfosfina y un agente de condensación.

25 El Compuesto (1) puede prepararse según el procedimiento descrito, por ejemplo, en el documento W097/25325 A, y el Compuesto (2) puede prepararse según el procedimiento descrito, por ejemplo, en el documento W098/14192A.

Una cantidad del Compuesto (1) que se va a usar es generalmente de 1 a 10 veces moles, preferiblemente 1 a 3 veces moles, basada en la cantidad de Compuesto (2).

30 Como agente de condensación que se va a usar, puede mencionarse azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo, N,N,N',N'-tetrametilazodicarboxiamida o 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina, etc., preferiblemente

azodicarboxilato de diisopropilo.

Una cantidad de la trifenilfosfina que se va a usar es generalmente de 1 a 5 veces moles, preferiblemente de 1 a 3 veces moles, basados en la cantidad de Compuesto (2).

5

Una cantidad del agente de condensación que se va a usar es generalmente de 1 a 5 veces moles, preferiblemente de 1 a 3 veces moles basados en la cantidad de Compuesto (2).

10

Como el disolvente orgánico que se va a usar, no está particularmente limitado siempre que no inhiba la reacción y disuelva los materiales de partida en un cierto grado, y puede mencionarse, por ejemplo, un éter tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, éter diisopropílico, etilenglicol dimetil éter, 1,4-dioxano o diglima, etc.; un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno, xileno, mesitileno o nitrobenzono, etc.; una amida tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona o hexametilfosforilamida, etc.; un sulfóxido tal como dimetilsulfóxido, etc.; o una mezcla disolvente de los mismos, preferiblemente un éter o una amida, particularmente preferiblemente tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida.

15

La temperatura de la reacción puede variar dependiendo de los compuestos de partida, del reactivo o del disolvente, etc., y generalmente es de -50 °C a 150 °C, preferiblemente de -20 °C a 100 °C,

20

El tiempo de reacción puede variar dependiendo de la temperatura de reacción, y generalmente es de 1 hora a 48 horas, preferiblemente de 1 hora a 24 horas.

La segunda etapa es una etapa de preparación del Compuesto (5) sometiendo el Compuesto (4) a una hidrólisis usando una base en agua, o una mezcla disolvente de agua y un disolvente orgánico.

25

Como la base que se va a usar, puede mencionarse, por ejemplo, un hidróxido inorgánico tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de calcio, preferiblemente hidróxido de litio o hidróxido de sodio.

Una cantidad de la base que se va a usar es de 1 a 100 veces moles, preferiblemente de 1 a 50 veces moles basados en la cantidad de Compuesto (4).

30

Como el disolvente que se va a usar, puede mencionarse, por ejemplo, agua, o una mezcla disolvente de agua y un disolvente orgánico (por ejemplo, un alcohol tal como metanol, etanol, propanol, butanol o etilenglicol, etc.; un éter tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, éter diisopropílico, 1,4-dioxano o diglima, etc.; una amida tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metil-2-pirrolidona, etc.; o un sulfóxido tal como dimetilsulfóxido, etc., o una mezcla disolvente de estos disolventes, preferiblemente un alcohol o un éter.

35

La temperatura de la reacción puede variar dependiendo de los compuestos de partida, del reactivo o del disolvente, etc., y generalmente es de -50 °C a 150 °C, preferiblemente de -20 °C a 100 °C.

40

El tiempo de reacción puede variar dependiendo de la temperatura de reacción, y generalmente es de 1 hora a 24 horas, preferiblemente de 1 hora a 12 horas.

La tercera etapa es una etapa de preparación del Compuesto (1a) de la presente invención llevando a cabo la reacción del Compuesto (5) en un disolvente orgánico usando un agente reductor.

45

Como el agente reductor que se va a usar, puede mencionarse un hidruro tal como borhidruro de sodio, borhidruro de litio, cianoborhidruro de sodio, trimetoxiborhidruro de sodio o hidruro de litio y aluminio, etc., o un paladio metálico tal como paladio-carbono activo o negro de paladio, etc.; o un platino metálico tal como platino-carbono, etc., en un disolvente orgánico que contiene hidrógeno bajo una atmósfera de cloruro de hidrógeno gaseoso, preferiblemente borhidruro de sodio, o paladio-carbono activo bajo una atmósfera de hidrógeno gaseoso.

50

Una cantidad del agente reductor que se va a usar es generalmente de 1 a 100 veces moles, preferiblemente de 1 a 50 veces moles basados en una cantidad de Compuesto (5) cuando se usa un hidruro, y generalmente es de 0,01 a 10 veces en peso, preferiblemente de 0,05 a 5 veces en peso cuando se usa paladio metálico o platino metálico bajo una

atmósfera de hidrógeno gaseoso.

- 5 Como el disolvente orgánico que se va a usar, no está particularmente limitado siempre que no inhiba la reacción y disuelva los materiales de partida en un cierto grado, y puede mencionarse, por ejemplo, un alcohol tal como metanol, etanol, propanol, butanol o etilenglicol, etc.; un éter tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, éter diisopropílico, etilenglicol dimetil éter, 1,4-dioxano o diglima, etc.; o una mezcla disolvente de estos disolventes, preferiblemente metanol, etanol o tetrahidrofurano.
- 10 La temperatura de la reacción puede variar dependiendo de los compuestos de partida, del reactivo o del disolvente, etc., y generalmente es de 0 °C a 150 °C, preferiblemente de 0 °C a 50 °C.
- El tiempo de reacción puede variar dependiendo de la temperatura de reacción, y generalmente es de 1 hora a 24 horas, preferiblemente de 1 hora a 12 horas.
- 15 La cuarta etapa y la quinta etapa son otras etapas para la preparación del Compuesto (4).
- La cuarta etapa es una etapa de preparación del Compuesto (3) mediante el tratamiento del Compuesto (1) y de cloruro de metansulfonilo con una base en un disolvente orgánico.
- 20 Como la base que se va a usar, pueden mencionarse, por ejemplo, una amina tal como trietilamina, piridina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno o diisopropiletilamina, etc.; una base inorgánica tal como hidruro de sodio, hidruro de potasio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de sodio, etc.; o una base orgánica tal como metil-litio, butil-litio, diisopropilamida de litio, bistrimetilsililamida de litio, bistrimetilsililamida de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio o terc-butóxido de potasio, etc., preferiblemente trietilamina. Una cantidad de la base que se va a usar es generalmente de 1 a 100 veces moles, preferiblemente de 1 a 50 veces moles basados en una cantidad de Compuesto (1).
- 25 Una cantidad del cloruro de metansulfonilo que se va a usar es generalmente de 1 a 50 veces moles, preferiblemente de 1 a 10 veces moles basados en una cantidad de Compuesto (1).
- 30 Como el disolvente orgánico que se va a usar, no está particularmente limitado siempre que no inhiba la reacción y disuelva los materiales de partida en un cierto grado, y puede mencionarse, por ejemplo, un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo o dicloroetano, etc.; un éter tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, éter diisopropílico, etilenglicol dimetil éter, 1,4-dioxano o diglima, etc.; o una mezcla disolvente de estos disolventes, preferiblemente un hidrocarburo halogenado.
- 35 La temperatura de la reacción puede variar dependiendo de los compuestos de partida, del reactivo o del disolvente, etc., y generalmente es de -50 °C a 100 °C, preferiblemente de -20 °C a 50 °C.
- 40 El tiempo de reacción puede variar dependiendo de la temperatura de reacción, y generalmente es de 1 hora a 24 horas, preferiblemente de 1 hora a 12 horas.
- La quinta etapa es una etapa de preparación del Compuesto (4) mediante el tratamiento del Compuesto (3) y del Compuesto (2) con una base en un disolvente orgánico.
- 45 Como la base que se va a usar, puede mencionarse, por ejemplo, una amina tal como trietilamina, piridina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno o diisopropiletilamina, etc.; una base inorgánica tal como hidruro de sodio, hidruro de potasio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de sodio, etc.; o una base orgánica tal como metil-litio, butil-litio, diisopropilamida de litio, bistrimetilsililamida de litio, bistrimetilsililamida de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio o terc-butóxido de potasio, etc., preferiblemente hidruro de sodio. Una cantidad de la base que se va a usar es generalmente de 1 a 10 veces moles, preferiblemente de 1 a 5 veces moles basados en una cantidad de Compuesto (2).
- 50 Como el disolvente orgánico que se va a usar, no está particularmente limitado siempre que no inhiba la reacción y disuelva los materiales de partida en un cierto grado, y puede mencionarse, por ejemplo, un éter tal como
- 55

tetrahidrofurano, éter dietílico, éter diisopropílico, 1,4-dioxano o diglima, etc.; una amida tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metil-2-pirrolidona, etc.; un sulfóxido tal como dimetilsulfóxido, etc.; o una mezcla disolvente de estos disolventes, preferiblemente un éter, particularmente preferiblemente tetrahidrofurano.

- 5 La temperatura de la reacción puede variar dependiendo de los compuestos de partida, del reactivo o del disolvente, etc., y generalmente es de -50 °C a 150 °C, preferiblemente de -20 °C a 100 °C.

El tiempo de reacción puede variar dependiendo de la temperatura de reacción, y generalmente es de 1 hora a 48 horas, preferiblemente de 1 hora a 24 horas.

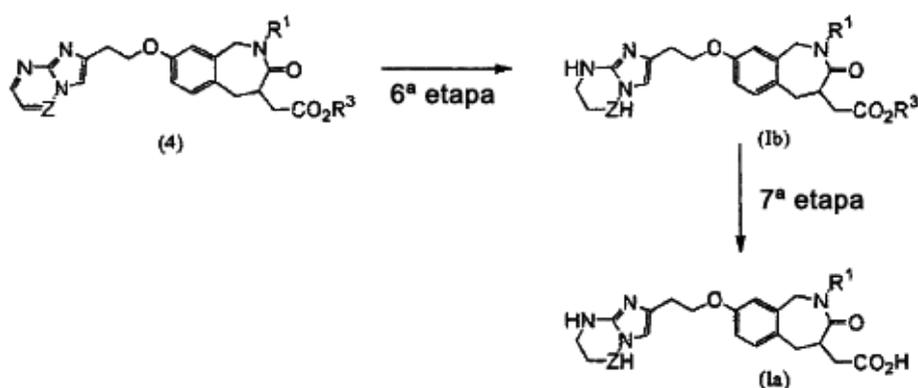
10

[Procedimiento 2]

El "Procedimiento 2" es otro Procedimiento para la preparación del Compuesto (Ib) de la presente invención en la que R² es un grupo carboxilo protegido en la fórmula (I) y en el Compuesto (Ia) de la presente invención, en la que R² es un grupo carboxilo en la misma.

15

[Fórmula 5]



en la que R¹, R³ y Z tienen los mismos significados que los definidos anteriormente.

20

La sexta etapa es una etapa de preparación del Compuesto (Ib) de la presente invención mediante la reducción del Compuesto (4) en un disolvente orgánico. La presente etapa puede realizarse de la misma forma que en la anteriormente mencionada "tercera etapa", excepto por el uso del Compuesto (4) en lugar de Compuesto (5).

25

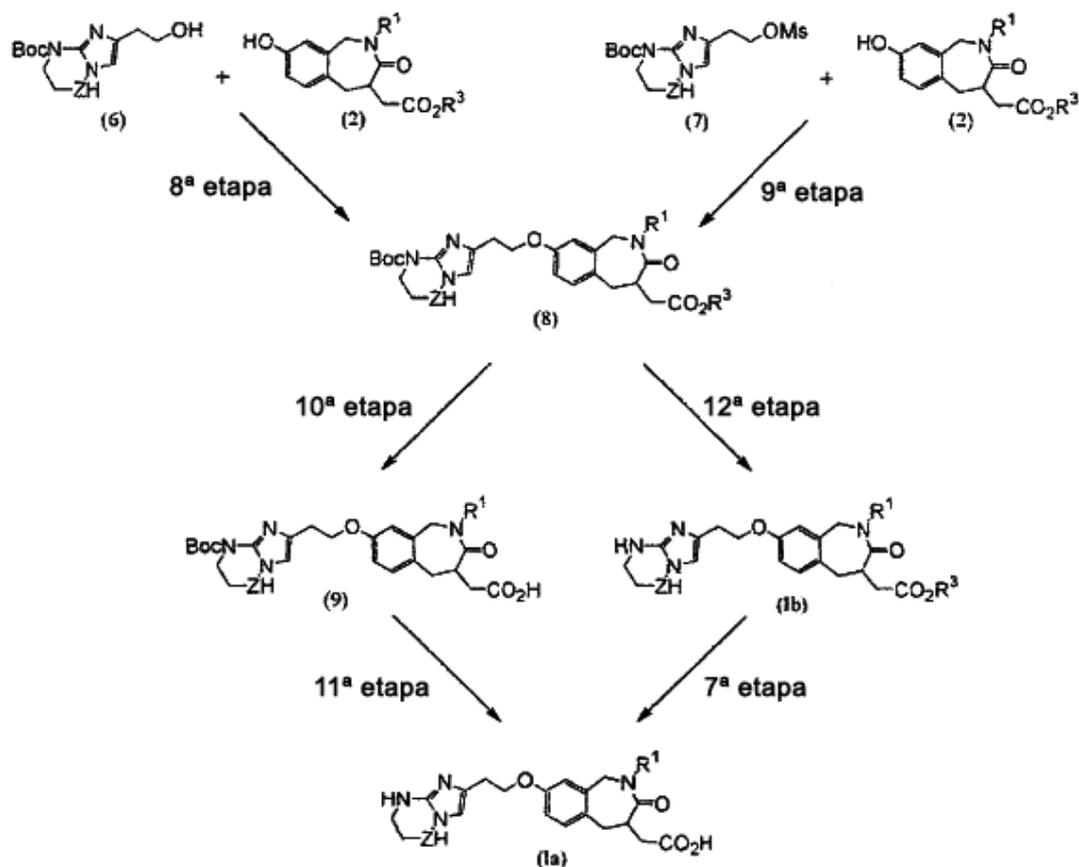
La séptima etapa es una etapa de preparación del Compuesto (Ia) de la presente invención mediante la hidrólisis del Compuesto (Ib) usando una base en un disolvente orgánico. La presente etapa puede realizarse de la misma forma que en la anteriormente mencionada "segunda etapa", excepto por el uso del Compuesto (Ib) en lugar de Compuesto (4).

[Procedimiento 3]

30

El "Procedimiento 3" es otro procedimiento para la preparación del Compuesto (Ib) de la presente invención en la que R² es un grupo carboxilo protegido en la fórmula (I) y en el Compuesto (Ia) de la presente invención en la que R² es un grupo carboxilo en la misma.

[Fórmula 6]



en la que R¹, R³, Z y Ms tienen los mismos significados que los definidos anteriormente, y Boc representa un grupo terc-butoxicarbonilo.

- 5 La octava etapa es una etapa de preparación del Compuesto (8) mediante la condensación del Compuesto (6) y del Compuesto (2) en un disolvente orgánico. La presente etapa puede realizarse de la misma forma que en la anteriormente mencionada "primera etapa", excepto por el uso del Compuesto (6) en lugar del Compuesto (1). El Compuesto (6) puede prepararse mediante el "Procedimiento 5", mencionado a continuación.
- 10 La novena etapa es una etapa de preparación del Compuesto (8) mediante el tratamiento del Compuesto (7) y del Compuesto (2) con una base en un disolvente orgánico. La presente etapa puede realizarse de la misma forma que en la anteriormente mencionada "quinta etapa", excepto por el uso del Compuesto (7) en lugar del Compuesto (3). El Compuesto (7) puede prepararse mediante el "Procedimiento 5", mencionado a continuación.
- 15 La décima etapa es una etapa de preparación del Compuesto (9) a partir del Compuesto (8) en agua, o en una mezcla disolvente de agua y un disolvente orgánico. La presente etapa puede realizarse de la misma forma que en la anteriormente mencionada "segunda etapa", excepto por el uso del Compuesto (8) en lugar del Compuesto (4).
- 20 La undécima etapa es una etapa de preparación del Compuesto (1a) de la presente invención mediante el tratamiento del Compuesto (9) con un ácido en un disolvente orgánico.

Como el ácido que se va a usar, puede mencionarse, por ejemplo, un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico o ácido nítrico, etc.; un ácido carboxílico alifático tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico o ácido butírico, etc.; o un ácido sulfónico orgánico tal como ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido naftalensulfónico o ácido canforsulfónico, etc., preferiblemente un ácido inorgánico o un ácido carboxílico alifático. Una cantidad del ácido que se va a usar es generalmente de 1 a 100 veces moles, preferiblemente de 1 a 50 veces moles basados en una cantidad de Compuesto (9).

5 Como el disolvente orgánico que se va a usar, no está particularmente limitado siempre que no inhiba la reacción y disuelva los materiales de partida en un cierto grado, y puede mencionarse, por ejemplo, un alcohol tal como metanol, etanol, propanol, butanol o etilenglicol, etc.; un éter tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, éter diisopropílico, 1,4-dioxano o diglima, etc.; una amida tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metil-2-pirrolidona, etc.; un sulfóxido tal como dimetilsulfóxido, etc.; o una mezcla disolvente de estos disolventes, preferiblemente un alcohol.

La temperatura de la reacción puede variar dependiendo de los compuestos de partida, del reactivo o del disolvente, etc., y generalmente es de 0 °C a 150 °C, preferiblemente de 0 °C a 100 °C.

10 El tiempo de reacción puede variar dependiendo de la temperatura de reacción, y generalmente es de 1 hora a 72 horas, preferiblemente de 1 hora a 48 horas.

La presente etapa puede realizarse bajo una atmósfera de un gas inerte. Como el gas inerte que se va a usar, puede mencionarse, por ejemplo, nitrógeno, helio o argón, etc.

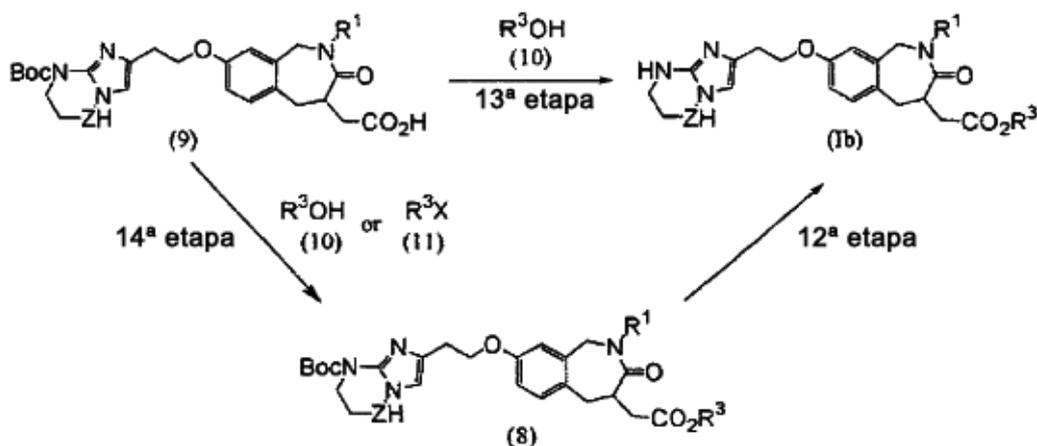
15 La duodécima etapa es una etapa de preparación del Compuesto (Ib) de la presente invención mediante el tratamiento del Compuesto (8) con un ácido en un disolvente orgánico. La presente etapa puede realizarse de la misma forma que en la anteriormente mencionada "undécima etapa", excepto por el uso del Compuesto (8) en lugar del Compuesto (9).

20 Mediante el uso del Compuesto (Ib) de la presente invención, obtenido en la duodécima etapa, puede prepararse el Compuesto (Ia) de la presente invención mediante la anteriormente mencionada "séptima etapa".

[Procedimiento 4]

25 El "Procedimiento 4" es otro procedimiento para la preparación del Compuesto (Ib) de la presente invención en la que R² es un grupo carboxilo protegido en la fórmula (I).

[Fórmula 7]



en la que R¹, R³, Z y Boc tienen los mismos significados que los definidos anteriormente, y X representa un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

30 La decimotercera etapa es una etapa de preparación del Compuesto (Ib) mediante el tratamiento del Compuesto (9) y del Compuesto (10) con un ácido sin disolvente o en un disolvente orgánico.

35 El Compuesto (10) es convencionalmente conocido, o puede prepararse según el procedimiento convencionalmente conocido usando el compuesto convencionalmente conocido.

Una cantidad del Compuesto (10) que se va a usar es generalmente de 1 a 50 veces moles, preferiblemente de 1 a 10 veces moles basados en una cantidad de Compuesto (9), que puede usarse con un gran exceso de cantidad como un disolvente.

- 5 Como el ácido que se va a usar, puede mencionarse un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico o ácido nítrico, etc.; o un ácido sulfónico orgánico tal como ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido naftalensulfónico o ácido canforsulfónico, etc., preferiblemente un ácido inorgánico. Una cantidad del ácido que se va a usar es generalmente de 1 a 100 veces moles, preferiblemente de 1 a 50 veces moles basados en una cantidad de Compuesto (9).
- 10 Como el disolvente orgánico que se va a usar, no está particularmente limitado siempre que no inhiba la reacción y disuelva los materiales de partida en un cierto grado, y puede mencionarse, por ejemplo, un éter tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, éter diisopropílico, 1,4-dioxano o diglima, etc.; una amida tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metil-2-pirrolidona, etc.; un sulfóxido tal como dimetilsulfóxido, etc.; o una mezcla disolvente de estos disolventes, preferiblemente un éter.
- 15 La temperatura de la reacción puede variar dependiendo de los compuestos de partida, del reactivo o del disolvente, etc., y generalmente es de 0 °C a 150 °C, preferiblemente de 0 °C a 100 °C.
- El tiempo de reacción puede variar dependiendo de la temperatura de reacción, y generalmente es de 1 hora a 24 horas, preferiblemente de 1 hora a 12 horas.
- 20 La presente etapa puede realizarse bajo una atmósfera de un gas inerte. Como el gas inerte que se va a usar, puede mencionarse, por ejemplo, nitrógeno, helio o argón, etc.
- La decimocuarta etapa es una etapa de preparación del Compuesto (8) mediante la reacción del Compuesto (9) con el Compuesto (10) o con el Compuesto (11) en un disolvente orgánico.
- 25 El Compuesto (11) es convencionalmente conocido, o puede prepararse según el procedimiento convencionalmente conocido.
- 30 Cuando se va a usar el Compuesto (10), la reacción se realiza mediante el uso de un agente de condensación y de un aditivo en un disolvente orgánico, y cuando se va a usar el Compuesto (11), puede hacerse reaccionar mediante el uso de una base en un disolvente orgánico.
- 35 Cuando se va a hacer reaccionar con el Compuesto (10), como el agente de condensación que se va a usar, puede mencionarse dicitlohexilcarbodiimida, diisopropilcarbodiimida, carbonildiimidazol, N,N'-dicitlohexilcarbodiimida, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida, hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-benzotriazolío-3-óxido, etc., preferiblemente clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida o hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-benzotriazolío-3-óxido. Una cantidad del agente de condensación que se va a usar es generalmente de 1 a 10 veces moles, preferiblemente de 1 a 3 veces moles basados en una cantidad de Compuesto (9).
- 40 Como el aditivo, pueden mencionarse 1-hidroxibenzotriazol o 4-dimetilaminopiridina. Una cantidad del aditivo que se va a usar es generalmente de 0,01 a 10 veces moles, preferiblemente de 0,1 a 3 veces moles basados en una cantidad de Compuesto (9).
- 45 Una cantidad del Compuesto (10) que se va a usar es generalmente de 1 a 50 veces moles, preferiblemente de 1 a 10 veces moles basados en una cantidad de Compuesto (9).
- 50 Como el disolvente orgánico que se va a usar, no está particularmente limitado siempre que no inhiba la reacción y disuelva los materiales de partida en un cierto grado, y puede mencionarse, por ejemplo, un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo o dicloroetano, etc.; un éter tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, éter diisopropílico, etilenglicol dimetil éter, 1,4-dioxano o diglima, etc.; un alcohol tal como metanol, etanol, propanol, butanol o etilenglicol, etc.; una amida tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metil-2-pirrolidona, etc.; un sulfóxido tal como dimetilsulfóxido, etc.; un nitrilo tal como acetonitrilo, etc.; o una mezcla disolvente de estos disolventes, preferiblemente un hidrocarburo halogenado, una amida o un nitrilo, más preferiblemente N,N-dimetilformamida.
- 55 La temperatura de la reacción puede variar dependiendo de los compuestos de partida, del reactivo o del disolvente, etc., y generalmente es de 0 °C a 150 °C, preferiblemente de 0 °C a 100 °C.

El tiempo de reacción puede variar dependiendo de la temperatura de reacción, y generalmente es de 1 hora a 24 horas, preferiblemente de 1 hora a 12 horas.

- 5 La presente reacción puede realizarse bajo una atmósfera de un gas inerte. Como el gas inerte que se va a usar, puede mencionarse, por ejemplo, nitrógeno, helio o argón, etc.

- 10 Cuando se va a usar el Compuesto (11), como la base que se va a usar, puede mencionarse, por ejemplo, una amina tal como trietilamina, piridina, 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]-7-undeceno o diisopropiletilamina, etc.; una base inorgánica tal como hidruro de sodio, hidruro de potasio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de sodio, etc.; o una base orgánica tal como metil-litio, butil-litio, diisopropilamida de litio, bistrimetilsililamida de litio, bistrimetilsililamida de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio o terc-butóxido de potasio, etc., preferiblemente una base inorgánica, más preferiblemente carbonato de potasio. Una cantidad de la base que se va a usar es generalmente de 1 a 10 veces moles, preferiblemente de 1 a 5 veces moles basados en una cantidad de Compuesto (9).

Una cantidad del Compuesto (11) que se va a usar es generalmente de 1 a 10 veces moles, preferiblemente de 1 a 5 veces moles basados en una cantidad de Compuesto (9).

- 20 Como el disolvente orgánico que se va a usar, no está particularmente limitado siempre que no inhiba la reacción y disuelva los materiales de partida en un cierto grado, y puede mencionarse, por ejemplo, un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo o dicloroetano, etc.; un éter tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, éter diisopropílico, etilenglicol dimetil éter, 1,4-dioxano o diglima, etc.; un alcohol tal como metanol, etanol, propanol, butanol o etilenglicol, etc.; una amida tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metil-2-pirrolidona, etc.; un sulfóxido tal como dimetilsulfóxido, etc.; un nitrilo tal como acetonitrilo, etc.; o un mezcla disolvente de estos disolventes, preferiblemente un hidrocarburo halogenado, una amida o un nitrilo, más preferiblemente N,N-dimetilformamida.

La temperatura de la reacción puede variar dependiendo de los compuestos de partida, del reactivo o del disolvente, etc., y generalmente es de 0 °C a 150 °C, preferiblemente de 0 °C a 100 °C.

- 30 El tiempo de reacción puede variar dependiendo de la temperatura de reacción, y generalmente es de 1 hora a 48 horas, preferiblemente de 1 hora a 24 horas.

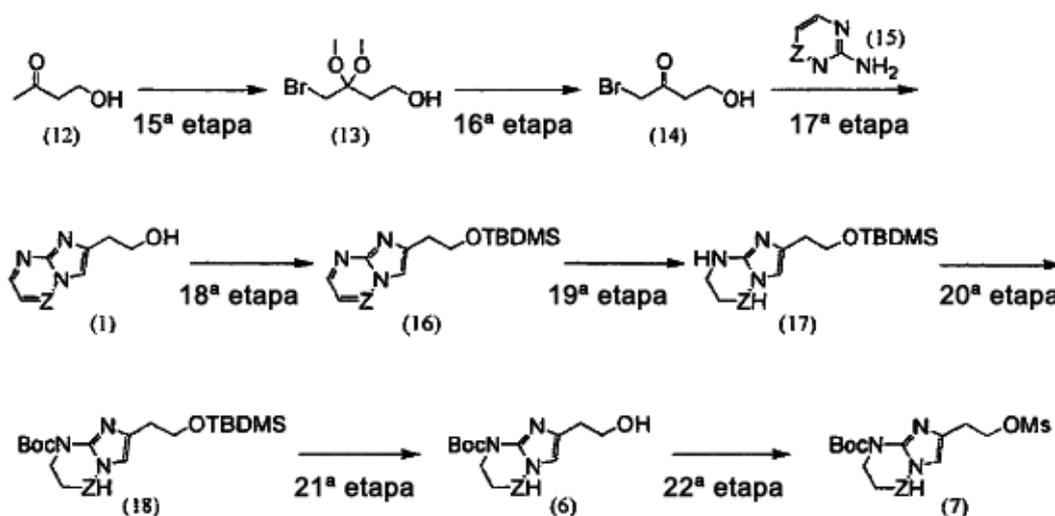
- 35 La presente reacción puede realizarse bajo una atmósfera de un gas inerte. Como el gas inerte que se va a usar, puede mencionarse, por ejemplo, nitrógeno, helio o argón, etc.

[Procedimiento 5]

El "Procedimiento 5" es un procedimiento para la preparación del Compuesto (1) en el "Procedimiento 1", y del Compuesto (6) y del Compuesto (7) en el "Procedimiento 3".

40

[Fórmula 8]



en la que Z, Boc y Ms tienen los mismos significados que los definidos anteriormente, y TBDMS representa un grupo terc-butildimetilsililo.

5

La decimoquinta etapa es una etapa de preparación del Compuesto (13) mediante la reacción del Compuesto (12) con un agente de bromación en metanol.

10

Como el agente de bromación que se va a usar, puede mencionarse, por ejemplo, bromo, bromuro de hidrógeno o tribromuro de tetrabutilamonio, etc., preferiblemente bromo. Una cantidad del agente de bromación que se va a usar es generalmente de 1 a 10 veces moles, preferiblemente de 1 a 5 veces moles basados en una cantidad de Compuesto (12).

15

La temperatura de la reacción puede variar dependiendo de los compuestos de partida, del reactivo o del disolvente, etc., y generalmente es de $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $150\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferiblemente de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$.

El tiempo de reacción puede variar dependiendo de la temperatura de reacción, y generalmente es de 1 hora a 48 horas, preferiblemente de 1 hora a 24 horas.

20

La decimoséxta etapa es una etapa de preparación del Compuesto (14) mediante el tratamiento del Compuesto (13) con un ácido en un disolvente orgánico.

25

Como el ácido que se va a usar, puede mencionarse, por ejemplo, un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico o ácido nítrico, etc.; o un ácido sulfónico orgánico tal como ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido naftalensulfónico o ácido canforsulfónico, etc., preferiblemente un ácido inorgánico, particularmente preferiblemente ácido sulfúrico. Una cantidad del ácido que se va a usar es generalmente de 1 a 50 veces moles, preferiblemente de 1 a 20 veces moles basados en una cantidad de Compuesto (13).

30

Como el disolvente orgánico que se va a usar, no está particularmente limitado siempre que no inhiba la reacción y disuelva los materiales de partida en un cierto grado, y puede mencionarse, por ejemplo, un alcohol tal como metanol, etanol, propanol, butanol o etilenglicol, etc.; un éter tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, éter diisopropílico, 1,4-dioxano o diglima, etc.; una amida tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metil-2-pirrolidona, etc.; un sulfóxido tal como dimetilsulfóxido, etc.; o una mezcla disolvente de estos disolventes, preferiblemente un alcohol.

35

La temperatura de la reacción puede variar dependiendo de los compuestos de partida, del reactivo o del disolvente, etc., y generalmente es de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $150\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferiblemente de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$.

El tiempo de reacción puede variar dependiendo de la temperatura de reacción, y generalmente es de 1 hora a 72 horas, preferiblemente de 1 hora a 48 horas.

- 5 La decimoséptima etapa es una etapa de preparación del Compuesto (1) mediante la condensación del Compuesto (14) y del Compuesto (15) en un disolvente orgánico.

- 10 El Compuesto (15) es convencionalmente conocido o puede prepararse según el procedimiento convencionalmente conocido usando el compuesto convencionalmente conocido. Una cantidad del Compuesto (15) que se va a usar es generalmente 1 a 10 veces moles, preferiblemente de 1 a 5 veces moles basados en una cantidad de Compuesto (14).

- 15 Como el disolvente orgánico que se va a usar, no está particularmente limitado siempre que no inhiba la reacción y disuelva los materiales de partida en un cierto grado, y puede mencionarse, por ejemplo, un alcohol tal como metanol, etanol, propanol, butanol o etilenglicol, etc.; un éter tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, éter diisopropílico, 1,4-dioxano o diglima, etc.; una amida tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metil-2-pirrolidona, etc.; un sulfóxido tal como dimetilsulfóxido, etc.; o una mezcla disolvente de estos disolventes, preferiblemente un alcohol.

- 20 La temperatura de la reacción puede variar dependiendo de los compuestos de partida, del reactivo o del disolvente, etc., y generalmente es de 0 °C a 150 °C, preferiblemente de 0 °C a 100 °C.

- El tiempo de reacción puede variar dependiendo de la temperatura de reacción, y generalmente es de 1 hora a 48 horas, preferiblemente de 1 hora a 24 horas.

- 25 La decimoctava etapa es una etapa de preparación del Compuesto (16) mediante el tratamiento del Compuesto (1) con un imidazol y cloruro de terc-butildimetilsililo en un disolvente orgánico.

Una cantidad del imidazol que se va a usar es generalmente de 1 a 50 veces moles preferiblemente de 1 a 10 veces moles basados en una cantidad de Compuesto (1).

- 30 Una cantidad del cloruro de terc-butildimetilsililo que se va a usar es generalmente de 1 a 50 veces moles, preferiblemente de 1 a 10 veces moles basados en una cantidad de Compuesto (1).

- 35 Como el disolvente orgánico que se va a usar, no está particularmente limitado siempre que no inhiba la reacción y disuelva los materiales de partida en un cierto grado, y puede mencionarse, por ejemplo, un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo o dicloroetano, etc.; un éter tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, éter diisopropílico, etilenglicol dimetil éter, 1,4-dioxano o diglima, etc.; una amida tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metil-2-pirrolidona, etc.; un sulfóxido tal como dimetilsulfóxido, etc.; o una mezcla disolvente de estos disolventes, preferiblemente una amida.

- 40 La temperatura de la reacción puede variar dependiendo de los compuestos de partida, del reactivo o del disolvente, etc., y generalmente es de 0 °C a 100 °C, preferiblemente de 0 °C a 50 °C.

El tiempo de reacción puede variar dependiendo de la temperatura de reacción, y generalmente es de 1 hora a 24 horas, preferiblemente de 1 hora a 12 horas.

- 45 La decimonovena etapa es una etapa de preparación del Compuesto (17) mediante el tratamiento del Compuesto (16) con un agente reductor en un disolvente orgánico. La presente etapa puede realizarse de la misma forma que en la anteriormente mencionada "tercera etapa", excepto por el uso del Compuesto (16) en lugar de Compuesto (5).

- 50 La vigésima etapa es una etapa de preparación del Compuesto (18) mediante el tratamiento del Compuesto (17) con dicarbonato de di-terc-butilo y 4-dimetilaminopiridina en presencia de una base en un disolvente orgánico.

Como la base que se va a usar, puede mencionarse, por ejemplo, una amina tal como trietilamina, piridina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno o diisopropiletilamina, etc.; una base inorgánica tal como hidruro de sodio, hidruro de

- potasio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de sodio, etc.; o una base orgánica tal como metil-litio, butil-litio, diisopropilamida de litio, litio bistrimetilsililamida, bistrimetilsililamida de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio o terc-butóxido de potasio, etc., preferiblemente una amina. Una cantidad de la base que se va a usar es generalmente de 1 a 10 veces moles, preferiblemente de 1 a 5 veces moles basados en una cantidad de Compuesto (17).
- 5
- Una cantidad del dicarbonato de di-terc-butilo que se va a usar es generalmente de 1 a 50 veces moles, preferiblemente de 1 a 10 veces moles basados en una cantidad de Compuesto (17).
- 10
- Una cantidad de la 4-dimetilaminopiridina que se va a usar es generalmente de 0,1 a 5 veces moles, preferiblemente de 0,1 a 1 veces moles basados en una cantidad de Compuesto (17).
- 15
- Como el disolvente orgánico que se va a usar, no está particularmente limitado siempre que no inhiba la reacción y disuelva los materiales de partida en un cierto grado, y puede mencionarse, por ejemplo, un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo o dicloroetano, etc.; un éter tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, éter diisopropílico, etilenglicol dimetil éter, 1,4-dioxano o diglima, etc.; o una mezcla disolvente de estos disolventes, preferiblemente un hidrocarburo halogenado.
- 20
- La temperatura de la reacción puede variar dependiendo de los compuestos de partida, del reactivo o del disolvente, etc., y generalmente es de 0 °C a 100 °C, preferiblemente de 0 °C a 50 °C.
- El tiempo de reacción puede variar dependiendo de la temperatura de reacción, y generalmente es de 1 hora a 48 horas, preferiblemente de 1 hora a 24 horas.
- 25
- La vigesimoprimera etapa es una etapa de preparación del Compuesto (6) mediante el tratamiento del Compuesto (18) con un ácido en un disolvente orgánico.
- 30
- Como el ácido que se va a usar, puede mencionarse, por ejemplo, un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico o ácido nítrico, etc.; o un ácido sulfónico orgánico tal como ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido naftalensulfónico o ácido canforsulfónico, etc., preferiblemente un ácido sulfónico orgánico, particularmente preferiblemente ácido p-toluensulfónico. Una cantidad del ácido que se va a usar es generalmente de 1 a 10 veces moles, preferiblemente de 1 a 5 veces moles basados en una cantidad de Compuesto (18).
- 35
- Como el disolvente orgánico que se va a usar, no está particularmente limitado siempre que no inhiba la reacción y disuelva los materiales de partida en un cierto grado, y puede mencionarse, por ejemplo, un alcohol tal como metanol, etanol, propanol, butanol o etilenglicol, etc.; un éter tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, éter diisopropílico, 1,4-dioxano o diglima, etc.; una amida tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metil-2-pirrolidona, etc.; un sulfóxido tal como dimetilsulfóxido, etc.; o una mezcla disolvente de estos disolventes, preferiblemente un alcohol.
- 40
- La temperatura de la reacción puede variar dependiendo de los compuestos de partida, del reactivo o del disolvente, etc., y generalmente es de 0 °C a 100 °C, preferiblemente de 0 °C a 50 °C.
- 45
- El tiempo de reacción puede variar dependiendo de la temperatura de reacción, y generalmente es de 1 hora a 24 horas, preferiblemente de 1 hora a 12 horas.
- La vigesimosegunda etapa es una etapa de preparación del Compuesto (7) mediante el tratamiento del Compuesto (6) con cloruro de metansulfonilo en presencia de una base en un disolvente orgánico. La presente etapa puede realizarse de la misma forma que en la anteriormente mencionada "cuarta etapa", excepto por el uso del Compuesto (6) en lugar del Compuesto (1).
- 50
- El Compuesto (III) de la presente invención puede prepararse de la misma forma que el Compuesto (I) de la presente invención según el Procedimiento descrito en el anteriormente mencionado "Procedimiento 1" hasta el "Procedimiento 3" usando un isómero óptico (isómero (S)) (véase el documento WO98/14192A o el documento WO2004/089890A) del Compuesto (2) en lugar de usar una mezcla racémica del mismo. También, el Compuesto (III) de la presente invención, que es un isómero óptico deseado, puede prepararse mediante la resolución óptica del compuesto de la mezcla
- 55

- 5 racémica del Compuesto (I) de la presente invención, o mediante la resolución óptica de los intermedios de preparación (por ejemplo, los Compuestos (4), (5), (8) y (9)) y derivarse a partir de los mismos. Como un procedimiento de resolución óptica, puede realizarse opcionalmente mediante la selección de un procedimiento usual, por ejemplo, un procedimiento con una columna de cromatografía usando una columna de resolución óptica, un procedimiento de cristalización preferente y un procedimiento de resolución con una sal diastereomérica.
- 10 El compuesto deseado formado mediante las respectivas reacciones mencionadas anteriormente puede obtenerse a partir de la mezcla de reacción según la forma convencional. Por ejemplo, puede obtenerse opcionalmente la mezcla de reacción, y cuando existan materiales insolubles, después de eliminarlos mediante filtración, añadiendo un disolvente orgánico que no sea miscible con el agua tal como acetato de etilo, etc., después de lavar con agua, separando una capa orgánica que contiene el compuesto deseado, secando sobre un desecante tal como sulfato de magnesio anhidro, etc., y eliminando después un disolvente.
- 15 El compuesto deseado obtenido puede separarse y purificarse, si fuera necesario, mediante un procedimiento convencional, por ejemplo, recristalización; reprecipitación; o los procedimientos empleados habitualmente para la separación y la purificación de un compuesto orgánico (por ejemplo, un procedimiento de cromatografía con una columna de adsorción usando un portador tal como gel de sílice, alúmina, etc.; un procedimiento de cromatografía de intercambio iónico; o un procedimiento de cromatografía en columna en fase inversa normal usando gel de sílice o gel de sílice alquilado (preferiblemente es una cromatografía líquida de alta resolución) en una combinación opcional, eluyendo con un eluyente apropiado.
- 20 El compuesto de benzacepinona representado por la fórmula (I) de la presente invención puede existir como un hidrato o como un solvato, y también están incluidos en la presente invención.
- 25 El Compuesto (I) de la presente invención puede convertirse en una sal de adición farmacéuticamente aceptable según la forma convencional, dependiendo de las necesidades, y puede separarse directamente como una sal de adición de la mezcla de reacción.
- 30 Como la sal de adición farmacéuticamente aceptable, pueden mencionarse, por ejemplo, una sal de adición de un ácido inorgánico tal como clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato o fosfato, etc.; o una sal de adición de un ácido orgánico tal como acetato, trifluoroacetato, benzoato, oxalato, malonato, succinato, maleato, fumarato, tartrato, citrato, metansulfonato, etansulfonato, trifluorometansulfonato, bencensulfonato, ácido p-toluensulfónico, glutamato o aspartato, etc., preferiblemente clorhidrato o trifluoroacetato.
- 35 Dado que el compuesto representado por la fórmula (I) de la presente invención es un potente antagonista de un receptor αv de integrinas (particularmente, de $\alpha\text{v}\beta 3$, $\alpha\text{v}\beta 5$ y $\alpha\text{v}\beta 6$), por lo que es útil como un agente terapéutico y/o un agente profiláctico de una enfermedad con la que se relaciona un receptor αv de integrinas, por ejemplo, osteoporosis, reestenosis vascular, angiogénesis, aterosclerosis, artritis inflamatoria, artritis reumatoide, cáncer, crecimiento tumoral metastásico y fibrosis, y otras enfermedades con las que se relaciona un receptor αv de integrinas.
- 40 Cuando el Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención se va a usar como un agente terapéutico o un agente profiláctico en las enfermedades mencionadas anteriormente, puede administrarse por vía oral tal cual (como el propio polvo de partida) o mezclándolo con un excipiente, diluyente adecuado farmacéuticamente aceptable, etc., en forma de un comprimido, una cápsula, gránulos, polvos jarabe, etc., o administrarse por vía parenteral mediante una inyección o un supositorio, etc. (preferiblemente por vía oral).
- 45 Estas preparaciones pueden prepararse mediante el uso de un aditivo tal como un excipiente (por ejemplo, un derivado de azúcar tal como lactosa, sacarosa, glucosa, manitol o sorbitol, etc.; un derivado de almidón tal como almidón de maíz, almidón de patata, α -almidón, dextrina o carboximetil almidón, etc.; un derivado de celulosa tal como celulosa cristalina, hidroxipropil celulosa con un bajo grado de sustitución, hidroxipropilmetil celulosa, carboximetil celulosa, carboximetil celulosa cálcica o carboximetil celulosa sódica reticulada internamente, etc.; goma arábiga; dextrano; pulurano; un derivado de silicato tal como anhídrido silícico ligero, silicato de aluminio sintético, silicato de calcio o metasilicato aluminato de magnesio, etc.; un derivado de fosfato tal como hidrogenofosfato de calcio, etc.; un derivado de carbonato tal como carbonato de calcio, etc.; o un derivado de sulfato tal como sulfato de calcio, etc.), un aglutinante (por ejemplo, el excipiente mencionado anteriormente; gelatina; polivinilpirrolidona; o polietilenglicol, etc.), un disgregante (por ejemplo, excipiente mencionado anteriormente; un almidón modificado químicamente o un derivado de celulosa tal como croscarmelosa sódica o carboximetil almidón, etc.; o polivinilpirrolidona reticulada, etc.), un lubricante (por ejemplo, talco; ácido esteárico; una sal metálica del ácido esteárico metal tal como estearato de calcio o estearato de magnesio, etc.; sílice coloidal; cera tal como goma de abeja, cera candelilla, etc.; ácido bórico; glicol; D,L-leucina; un

5 ácido carboxílico tal como ácido fumárico o ácido adípico, etc.; un carboxilato de sodio tal como benzoato de sodio, etc.; un sulfato tal como sulfato de sodio, etc.; un laurilsulfato tal como laurilsulfato de sodio o laurilsulfato de magnesio, etc.; un sulfato tal como sulfato de sodio, etc.; un ácido silícico tal como anhídrido silícico, ácido silícico hidratado, etc.; o un derivado de almidón en el excipiente mencionado anteriormente, etc.), un estabilizante (por ejemplo, un éster del ácido paraoxibenzoico tal como metilparabeno o propilparabeno, etc.); un alcohol tal como clorobutanol, alcohol bencílico o alcohol fenilético, etc.; cloruro de benzalconio; un fenol tal como fenol o cresol, etc.; timerosal; anhídrido acético; o ácido sórbico), un corrector (por ejemplo, un agente edulcorante, acidificante o saborizante usado convencionalmente, etc.), un diluyente (por ejemplo, agua, etanol, propilenglicol, alcohol isoestearílico etoxilado o éster de ácido graso de polioxietileno sorbitano, etc.), un disolvente para inyección (por ejemplo, agua, etanol o glicerina, etc.), etc., de la forma convencional.

15 Una dosis del Compuesto (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención puede variar dependiendo del síntoma, de la edad, del peso corporal, etc., de un paciente, y en el caso de una administración por vía oral, cada uno puede administrarse con un límite inferior de 0,01 mg/kg (preferiblemente de 0,05 mg/kg), y un límite superior de 500 mg/kg (preferiblemente de 50 mg/kg) cada vez, y en el caso de una administración parenteral, cada uno puede administrarse con un límite inferior de 0,001 mg/kg (preferiblemente de 0,005 mg/kg), y un límite superior de 50 mg/kg (preferiblemente de 5 mg/kg) cada vez, entre 1 y 6 veces al día para un adulto, dependiendo del síntoma.

20 EJEMPLOS

A continuación se explica con más detalle la presente invención mediante referencia al Ejemplo, el Ejemplo de Referencia y al Ejemplo de Prueba, pero el ámbito de la presente invención no está limitado por estos.

Ejemplo 1

25 Clorhidrato de 3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de etilo

1 -(a) 1-Bromo-4-hidroxi-2-butanona

30 A 1,9 l de una disolución de metanol que contiene 169 g (1,92 mol) de 4-hidroxi-2-butanona se añadieron gota a gota 300 g (1,88 mol) de bromo a -5 °C durante 30 minutos. Después de completar la adición gota a gota, la mezcla se elevó gradualmente hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 2 horas. Posteriormente, se añadieron a la mezcla 3,84 l (3,84 mol) de ácido sulfúrico 2 N a 0 °C, y la mezcla resultante se agitó a 10 °C durante 3,5 horas, y adicionalmente a la temperatura ambiente durante 22 horas.

35 Una vez completada la reacción, se añadieron 325 g de cloruro de sodio a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con 5,4 l de una disolución mixta de cloroformo:metanol = 2:1 (V/V). Además, la capa acuosa se extrajo 4 veces con 1,7 l de una disolución mixta de cloroformo:metanol = 9:1 (V/V). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y después con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se concentraron a presión reducida para obtener 215 g (contenido puro 176 g) del compuesto del título en forma de un producto oleoso de color pardo pálido. (Rendimiento del 55%)

40 Espectro de masas (CI, m/z): 167 (M⁺).

45 Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 2,14 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 2,93 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,89 - 3,95 (m, 4H).

1-(b) 2-(Imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il) etanol

50 A 4,4 l de una disolución de etanol que contiene 420 g (contenido puro 351 g, 2,10 mol) de 1-bromo-4-hidroxi-2-butanona obtenida en la misma reacción que la del Ejemplo 1-(a), se añadieron 210 g (2,21 mol) de 2-aminopirimidina, y la mezcla se calentó a reflujo durante 20 horas.

55 Una vez completada la reacción, a la mezcla de reacción se añadieron 3 l de un sobrenadante de una disolución acuosa obtenida mediante la adición de 392 g (2,84 mol) de carbonato potásico y 565 g de cloruro de sodio a 4 l de agua, y después, la mezcla resultante se extrajo con 7 l de cloroformo. Además, la capa acuosa se extrajo 3 veces con 3 l de una disolución mixta que comprende cloroformo:metanol = 3:1 (V/V). Después de secar las capas orgánicas

- combinadas sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; acetato de etilo → acetato de etilo:etanol:amoníaco acuoso al 28%:agua = 70:25:2,5:2,5 (V/V/V/V)), y las fracciones separadas que contenían el producto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 104 g del compuesto del título como un sólido de color pardo pálido. (Rendimiento del 30%)
- 5
- Espectro de masas (CI, m/z): 164 ($M^+ + 1$).
- 10 Espectro de RMN-¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 2,86 (td, J₁ = 6,8 Hz, J₂ = 0,5 Hz, 2H), 3,74 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,68 (s, 1H), 7,00 (dd, J₁ = 6,7 Hz, J₂ = 4,2 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 8,46 (dd, J₁ = 4,2 Hz, J₂ = 2,0 Hz, 1H), 8,90 (dd, J₁ = 6,7 Hz, J₂ = 2,0 Hz, 1H),
- 15 1-(c) 8-[2-(imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzacepin-4-acetato de etilo
- 20 A 55 ml de una disolución tetrahidrofurano que contiene 0,39 g (2,40 mmol) de 2-(imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il) etanol obtenido en el Ejemplo 1-(b), se añadieron 0,69 g (2,00 mmol) de 8-hidroxi-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzacepin-4-acetato de etilo (véase el documento WO98/14192 A) y 0,74 g (2,80 mmol) de trifenilfosfina, y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo. Entonces, se añadieron gota a gota 2,6 ml de una disolución de tetrahidrofurano que contenía 0,53 g (2,60 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo a la mezcla durante 3 minutos, la mezcla se elevó gradualmente hasta temperatura ambiente, y se agitó durante 14 horas.
- 25 Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se aplicó a una cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; cloroformo:tetrahidrofurano:metanol = 18:1:1 (V/V/V)). Las fracciones separadas que contenían el producto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 0,31 g del compuesto del título en forma de un producto oleoso incoloro. (Rendimiento del 32%)
- Espectro de masas (CI, m/z): 491 ($M^+ + 1$).
- 30 Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,44 (dd, J₁ = 16,8 Hz, J₂ = 5,4 Hz, 1H), 2,83 - 3,03 (m, 3H), 3,30 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,75 - 3,92 (m, 1H), 3,92 - 4,03 (m, 1H), 3,96 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 4,10 - 4,21 (m, 1H), 4,16 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,39 (td, J₁ = 6,6 Hz, J₂ = 1,3 Hz, 2H), 5,32 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,80 - 6,85 (m, 2H), 7,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 8,36 (dd, J₁ = 6,7 Hz, J₂ = 2,1 Hz, 1H), 8,51 (dd, J₁ = 4,0 Hz, J₂ = 2,1 Hz, 1H).
- 35 1-(d) Clorhidrato de 3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzacepin-4-acetato de etilo
- 40 A 11 ml de una disolución de etanol que contiene 0,28 g (0,57 mmol) de 8-[2-(imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzacepin-4-acetato de etilo obtenida en el Ejemplo 1-(c), se añadieron 5,5 ml de una disolución de cloruro de hidrógeno 3,2 M/etanol y 0,14 g de paladio carbono al 10%, y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora.
- 45 Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró con Celite (nombre comercial), el residuo se lavó con etanol y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida para obtener 0,28 g del compuesto del título como una espuma de color amarillo pálido. (Rendimiento del 93%)
- Espectro de masas (FAB, m/z): 495 ($M^+ + 1$).
- 50 Espectro de RMN-¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,96 - 2,00 (m, 2H), 2,63 - 2,76 (m, 2H), 2,89 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,01 (dd, J₁ = 17,0 Hz, J₂ = 4,0 Hz, 1H), 3,78 - 3,89 (m, 1H), 3,87 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 4,04 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,11 - 4,29 (m, 5H), 5,31 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,80 - 6,85 (m, 3H), 7,04 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,23 (s a, 1H), 12,29 (s a, 1H),

Ejemplo 2

Trifluoroacetato del ácido 3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético

- 5 En 2 ml de una disolución mixta que comprende metanol:tetrahidrofurano = 1:1 se disolvieron 0,054 g (0,10 mmol) de clorhidrato de 3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de etilo obtenido en el Ejemplo 1-(d), se añadieron 0,2 ml de agua y 0,3 ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N a la disolución un bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas.
- 10 Una vez completada la reacción, se añadieron 0,025 ml de ácido acético a la mezcla de reacción, y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante extracción en fase sólida (cartucho; Sep-Pak C18 (5 g/20 ml (elaborado por Waters Co.), eluyente; 0,05% de una disolución acuosa de ácido trifluoroacético → acetoneitrilo:0,05% de una disolución acuosa de ácido trifluoroacético = 3:7 (V/V)) para obtener 31,6 mg del compuesto del título como una espuma de color amarillo pálido. (Rendimiento del 54%)
- 15

Espectro de masas (FAB, m/z): 467 ($M^+ + 1$).

- 20 Espectro de RMN-¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 1,96 - 2,00 (m, 2H), 2,40 (dd, J₁ = 17,2 Hz, J₂ = 5,1 Hz, 1H), 2,62 - 2,72 (m, 2H), 2,89 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,01 (dd, J₁ = 17,2 Hz, J₂ = 3,8 Hz, 1H), 3,73 - 3,78 (m, 1H), 3,87 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 4,03 - 4,30 (m, 5H), 5,32 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 6,57 - 6,84 (m, 3H), 7,04 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,18 (s a, 1H), 12,16 (s a, 2H).

Ejemplo 3

- 25 Trifluoroacetato del ácido 3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-b][1,2,4]triacin-6-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético

3-(a) 2-(Imidazo[1,2-b][1,2,4]triacin-6-il) etanol

- 30 A 40 ml de una disolución de etanol que contiene 1,92 g (20,0 mmol) de 3-amino-1,2,4-triacina se añadieron 3,67 g (22,0 mmol) de 1-bromo-4-hidroxi-2-butanona obtenida en el Ejemplo 1-(a), y la mezcla se volvió a mezclar durante 2 horas.

- 35 Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, al residuo obtenido se añadieron 200 ml de una disolución mixta que comprende cloroformo:metanol = 9:1 (V/V), y los materiales insolubles se eliminaron mediante filtración. El filtrado se lavó sucesivamente con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a una cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol = 30:1 → 9:1 (V/V)), y las fracciones separadas que contenían el producto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 0,24 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. (Rendimiento del 7%)

- 40 Espectro de masas (CI, m/z): 165 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 3,13 (td, J₁ = 5,5 Hz, J₂ = 0,5 Hz, 2H), 4,09 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 7,85 (s, 1H), 8,33 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 1,9 Hz, 1H).

- 45 3-(b) 8-[2-(imidazo[1,2-b][1,2,4]triacin-6-il)etoxi]-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de etilo

- 50 A 50 ml de una disolución de tetrahidrofurano que contiene 0,81 g (4,94 mmol) de 2-(imidazo[1,2-b][1,2,4]triacin-6-il) etanol obtenido en la misma reacción que en el Ejemplo 3-(a), se añadieron 1,66 g (4,80 mmol) de 8-hidroxi-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de etilo (véase el documento WO98/14192A) y 1,76 g (6,71 mmol) de trifetilfosfina, y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo. Entonces, se añadieron gota a gota 9 ml de una disolución de tetrahidrofurano que contiene 1,26 g (6,23 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo a la mezcla durante 45 minutos, la mezcla se elevó gradualmente hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 12 horas.

- Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se aplicó a una cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; cloroformo:tetrahidrofurano = 9:1 (V/V)). Las fracciones separadas que contenían el producto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 0,77 g del compuesto del título como una espuma de color amarillo. (Rendimiento del 33%)
- 5 Espectro de masas (CI, m/z): 492 ($M^+ + 1$).
- 10 Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,44 (dd, J₁ = 16,8 Hz, J₂ = 5,4 Hz, 1H), 2,83 - 3,05 (m, 3H), 3,35 - 3,39 (m, 2H), 3,78 - 3,88 (m, 1H), 3,91 - 4,02 (m, 2H); 4,10 - 4,24 (m, 1H), 4,16 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,37 - 4,44 (m, 2H), 5,32 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,82 (dd, J₁ = 8,5 Hz, J₂ = 2,7 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,31 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 2,0 Hz, 1H).
- 15 3-(c) Ácido 8-[2-(imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)etoxi]-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético
- 20 A 1 ml de una disolución de etanol que contiene 49,2 mg (0,100 mmol) de etilo 8-[2-(imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)etoxi]-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato obtenida en el Ejemplo 3-(b), se añadieron 200 µL (200 µmol) de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas.
- 25 Una vez completada la reacción, se añadió 1 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con 30 ml de una disolución mixta que comprende cloroformo:metanol = 9:1 (V/V). Después de secar la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a una cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol = 25:1 (V/V) → cloroformo:metanol:ácido acético = 25:1:0,1 (V/V/V)), las fracciones separadas que contenían el producto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 28,7 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. (Rendimiento del 62%)
- 30 Espectro de masas (CI, m/z): 464 ($M^+ + 1$).
- 35 Espectro de RMN-¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 2,36 (dd, J₁ = 16,8 Hz, J₂ = 5,1 Hz, 1H), 2,59 - 2,73 (m, 2H), 2,97 - 3,03 (m, 1H), 3,24 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,71 - 3,82 (m, 1H), 4,13 - 4,25 (m, 3H), 4,35 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 5,30 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,81 - 6,85 (m, 2H), 7,01 - 7,04 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 2,0 Hz, 1H).
- 40 3-(d) Trifluoroacetato del ácido 3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético
- 45 A 1,7 ml de una disolución de etanol que contiene 26,4 mg (0,057 mmol) de ácido 8-[2-(imidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)etoxi]-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético obtenido en el Ejemplo 3-(c), se añadieron 3,5 mg (0,093 mmol) de borhidruro de sodio, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadieron adicionalmente a la misma 2,5 mg (0,066 mmol) de borhidruro de sodio, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora.
- 50 Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (columna; TSK-GEL ODS-80Ts (20 mm x 250 mm (disponible en TOSOH CORPORATION), eluyente; acetonitrilo:agua:ácido trifluoroacético = 300:700:1 (V/V/V), caudal; 20 ml/min) para obtener 8,9 mg del compuesto del título en forma de una espuma de color blanco. (Rendimiento del 27%)
- 55 Espectro de masas (CI, m/z): 468 ($M^+ + 1$).
- Espectro de RMN-¹H (CD₃CN, δ ppm): 2,45 (dd, J₁ = 16,8 Hz, J₂ = 4,8 Hz, 1H), 2,72 - 2,82 (m, 2H), 2,87 - 2,92 (m, 2H), 2,99 - 3,06 (m, 1H), 3,18 - 3,25 (m, 2H), 3,37 - 3,41 (m, 2H), 3,74 - 3,85 (m, 1H), 4,01 - 4,22 (m, 5H), 5,30 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,80 - 6,85 (m, 2H), 7,04 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,96 (s, 1H), 13,62 (s a, 1H).

Ejemplo 4

(4S) Ácido 3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético

5 4-(a) 2-(2-terc-Butildimetilsililoxietil)-imidazo[1,2-a]pirimidina

A 300 ml de una disolución de dimetilformamida que contiene 60,0 g (368 mmol) de 2-(imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etanol obtenida en el Ejemplo 1-(b), se añadieron 61,0 g (405 mmol) de cloruro de terc-butildimetilsililo y 55,1 g (810 mmol) de imidazol a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 12 horas.

10

Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se vertió en 500 ml de una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrajo dos veces con 800 ml de tolueno. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentraron a presión reducida para obtener 70,3 g del compuesto del título como un sólido de color pardo pálido.

15

(Rendimiento del 69 %)

Espectro de masas (CI, m/z): 278 ($M^+ + 1$).

20

Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,03 (s, 6H), 0,88 (s, 9H), 3,05 (td, J₁ = 6,8Hz, J₂ = 0,6 Hz, 2H), 4,01 (t, 2H), 6,81 (dd, J₁ = 6,6 Hz, J₂ = 4,2 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 8,36 (dd, J₁ = 6,6 Hz, J₂ = 2,0 Hz, 1H), 8,49 (dd, J₁ = 4,2 Hz, J₂ = 2,0 Hz, 1H).

4-(b) 2-(2-terc-butildimetilsililoxietil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]-pirimidina-8-carboxilato de terc-butilo

25

A 650 ml de una disolución de metanol que contiene 60,0 g (216 mmol) de 2-(2-terc-butildimetilsililoxietil)-imidazo[1,2-a]pirimidina obtenida en el Ejemplo 4-(a), se añadieron 20,5 g (542 mmol) de borhidruro de sodio a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 5 horas.

30

Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta un volumen de 350 ml, y se vertió en 500 ml de agua. La mezcla se extrajo dos veces con 500 ml de acetato de etilo, y los extractos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en 350 ml de diclorometano, después se añadieron 35,6 ml (256 mmol) de trietilamina, 2,60 g (21,3 mmol) de 4-dimetilaminopiridina y 55,9 g (256 mmol) de dicarbonato de di-terc-butilo a la mezcla a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se vertió en 500 ml de una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrajo dos veces con 500 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener 80,2 g del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. (Rendimiento del 97%)

35

40

Espectro de masas (CI, m/z): 381 (M^+).

Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 0,04 (s, 6H), 0,89 (s, 9H), 1,54 (s, 9H), 2,03 - 2,11 (m, 2H), 2,78 (td, J₁ = 7,2 Hz, J₂ = 0,7 Hz, 2H), 3,80 - 3,90 (m, 6H), 6,43 (s, 1H).

45

4-(c) 2-(2-hidroxietil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]pirimidina-8-carboxilato de terc-butilo

A 150 ml de una disolución de metanol que contiene 80,2 g (210 mmol) de 2-[2-(terc-butildimetilsililoxi)etil]-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]pirimidina-8-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo 4-(b), se añadieron 47,9 g (252 mmol) de ácido p-toluensulfónico monohidratado a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 3,5 horas.

50

Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se vertió en 500 ml de una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo ocho veces con 300 ml de acetato de etilo, y después dos veces con 200 ml de una disolución mixta que comprende cloroformo/metanol = 4:1 (V/V). Después de secar las capas

orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron a presión reducida para obtener 58,0 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. (Rendimiento: cuantitativo)

Espectro de masas (CI, m/z): 267 (M^+).

5

Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,56 (s, 9H), 2,08 - 2,16 (m, 2H), 2,36 (s, 1H), 2,72 (td, J₁ = 5,4 Hz, J₂ = 0,7 Hz, 2H), 3,84 - 3,93 (m, 6H), 6,44 (s, 1H).

4-(d) 2-(2-metansulfoniloxietil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]-

10

pirimidina-8-carboxilato de terc-butilo

15

A 150 ml de una disolución de diclorometano que contiene 20,0 g (74,8 mmol) de 2-(2-hidroxi-etil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]pirimidina-8-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo 4-(c), se añadieron 11,5 ml (82,3 mmol) de trietilamina y 6,37 ml (82,3 mmol) de cloruro de metansulfonilo a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 2 horas.

20

Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se vertió en 500 ml de una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo dos veces con 300 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener 20,6 g del compuesto del título en forma de un aceite de color pardo. (Rendimiento del 80%)

Espectro de masas (CI, m/z): 345 (M^+).

25

Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,55 (s, 9H), 2,06 - 2,14 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 3,01 (td, J₁ = 6,7 Hz, J₂ = 0,5 Hz, 2H), 3,82 - 3,86 (m, 2H), 3,91 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 4,48 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 6,52 (s, 1H).

4-(e) (4S)-3-oxo-8-[2-(8-terc-butoxicarbonil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de etilo

30

A 40 ml de una disolución de tetrahidrofurano que contiene 3,87 g (11,2 mmol) de (4S)-8-hidroxi-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de etilo (véase el documento WO2004/089890A) se añadieron 469 mg (11,7 mmol) de hidruro de sodio (aceite mineral al 60%, material dispersado) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Entonces se añadieron a la mezcla 10 ml de una disolución de tetrahidrofurano que contiene 3,54 g (10,2 mmol) de 2-(2-metansulfoniloxietil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]pirimidina-8-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo 4-(d) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 20 horas.

35

40

Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se vertió en 200 ml de agua, y la mezcla se extrajo dos veces con 100 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a una cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; acetato de etilo → cloroformo:metanol = 14:1 (V/V)), y las fracciones separadas que contenían el producto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 4,60 g del compuesto del título como una espuma de color pardo pálido. (Rendimiento del 76%)

45

Espectro de masas (CI, m/z): 595 ($M^+ + 1$).

50

Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,54 (s, 9H), 2,05 - 2,13 (m, 2H), 2,44 (dd, J₁ = 16,8 Hz, J₂ = 5,6 Hz, 1H), 2,87 - 3,05 (m, 5H), 3,82 - 3,99 (m, 7H), 4,11 - 4,24 (m, 5H), 5,33 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,64 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,80 (dd, J₁ = 8,5 Hz, J₂ = 2,7 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H).

4-(f) Clorhidrato de (4S)-3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de etilo

- 5 A 8 ml de una disolución de tetrahidrofurano que contiene 4,60 g (7,74 mmol) de (4S)-3-oxo-8-[2-(8-terc-butoxicarbonil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de etilo obtenido en el Ejemplo 4-(e), se añadieron 8 ml de ácido acético y 24 ml de agua, la mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 7 horas.
- 10 Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se aplicó a una cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol:ácido acético = 90:10:3 (V/V/V)). Las fracciones separadas que contenían el producto deseado se concentraron a presión reducida, el aceite obtenido se disolvió en 4 ml de etanol, y después de añadir 8,6 ml de una disolución de cloruro de hidrógeno/etanol 2,7 N, la mezcla se concentró a presión reducida para obtener 3,10 g del compuesto del título como una espuma de color amarillo pálido. (Rendimiento del 75%)
- 15 Espectro de masas (FAB, m/z): 495 ($M^+ + 1$).
- Espectro de RMN-¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,94 - 2,02 (m, 2H), 2,63 - 2,76 (m, 2H), 2,89 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,01 (dd, J₁ = 17,5 Hz, J₂ = 3,9 Hz, 1H), 3,78 - 3,89 (m, 3H), 4,04 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,11 - 4,29 (m, 5H), 5,32 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,81 - 6,85 (m, 3H), 7,05 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,23 (s a, 1H), 12,28 (s a, 1H).
- 20 4-(g) Ácido (4S)-3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético
- 25 En 1,0 ml de una disolución mixta que comprende tetrahidrofurano/etanol = 1:1 (V/V) se disolvieron 100 mg (0,188 mmol) de clorhidrato de (4S)-3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de etilo obtenido en el Ejemplo 4-(f), a la disolución se añadieron 1,13 ml (1,13 mmol) de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 10 horas.
- 30 Una vez completada la reacción, se añadieron a la mezcla de reacción 75 µl (1,32 mmol) de ácido acético, la sal inorgánica se eliminó mediante un Sep-Pak (nombre comercial), y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a una cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol:ácido acético = 90:10:6 (V/V/V)), y las fracciones separadas que contenían el producto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 67,2 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (Rendimiento del 77%)
- 35 Espectro de masas (FAB, m/z): 467 ($M^+ + 1$).
- Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 2,06 - 2,12 (m, 3H), 2,41 (dd, J₁ = 15,5 Hz, J₂ = 8,2 Hz, 1H), 2,78 - 2,95 (m, 4H), 3,10 (dd, J₁ = 17,6 Hz, J₂ = 4,4 Hz, 1H), 3,44 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,74 - 3,85 (m, 5H), 4,13 - 4,27 (m, 3H), 5,16 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,54 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,76 (dd, J₁ = 8,5 Hz, J₂ = 2,7 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,5 Hz, 1H).
- 40 Ejemplo 5
- Clorhidrato de (4S)-3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de propilo
- 45 5-(a) Ácido (4S)-3-oxo-8-[2-(8-terc-butoxicarbonil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético
- 50 En 20 ml de una disolución de metil terc-butil éter se disolvieron 7,00 g (11,8 mmol) de (4S)-3-oxo-8-[2-(8-terc-butoxicarbonil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de etilo obtenido de la misma forma que en el Ejemplo 4-(e), a la disolución se añadieron 10 ml de agua purificada y 1,04 g (24,8 mmol) de hidróxido de litio monohidratado, y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 3 horas.
- 55 Una vez completada la reacción, se añadieron a la mezcla de reacción 100 ml de agua purificada y 50 ml de metil terc-butil éter, y la capa acuosa se separó. A la capa acuosa obtenida se añadió una disolución acuosa de cloruro de hidrógeno 1 N para ajustar el pH de la misma a 5,0, y la mezcla se extrajo con 500 ml de una disolución mixta que

comprende cloroformo:metanol = 8:2 (V/V). La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, que secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 7,25 g del compuesto del título como una espuma de color amarillo pálido. (Rendimiento: cuantitativo)

5 Espectro de masas (FAB, m/z): 567 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN-¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 1,47 (s, 9H), 1,97 - 2,04 (m, 2H), 2,39 (dd, $J_1 = 16,8$ Hz, $J_2 = 4,9$ Hz, 1H), 2,61 - 2,72 (m, 2H), 2,85 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 3,00 (dd, $J_1 = 17,6$ Hz, $J_2 = 3,7$ Hz, 1H), 3,72 - 3,92 (m, 5H), 4,10 - 4,28 (m, 5H), 5,30 (d, $J = 16,6$ Hz, 1H), 6,75 - 6,83 (m, 3H), 7,01 - 7,05 (m, 1H), 12,15 (s a, 1H).

10 5-(b) Clorhidrato de (4S)-3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de propilo

15 Se mezclaron 703 mg (1,24 mmol) de ácido (4S)-3-oxo-8-[2-(8-terc-butoxicarbonil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético obtenido en el Ejemplo 5-(a) y se añadieron a la mezcla 1,86 ml (24,8 mmol) de alcohol 1-propílico, 12,4 ml (49,6 mmol) de una disolución de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano 4 N, y la mezcla resultante se agitó en una atmósfera de nitrógeno gaseoso a 45 °C durante 4,5 horas.

20 Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se aplicó a una cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; acetato de etilo → cloroformo:metanol = 19:1 (V/V)), y las fracciones separadas que contenían el producto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 533 mg del compuesto del título como una espuma de color amarillo pálido. (Rendimiento del 79%)

Espectro de masas (FAB, m/z): 509 ($M^+ + 1$)

25

Espectro de RMN-¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 0,88 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,51 - 1,63 (m, 2H), 1,94 - 2,01 (m, 2H), 2,63 - 2,77 (m, 2H), 2,89 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,01 (dd, $J_1 = 17,8$ Hz, $J_2 = 4,2$ Hz, 1H), 3,79 - 3,89 (m, 3H), 3,96 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 4,10 - 4,29 (m, 5H), 5,31 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 6,80 - 6,85 (m, 3H), 7,04 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 8,18 (s a, 1H), 12,24 (s a, 1H).

30 Ejemplo 6

Clorhidrato de (4S)-3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de isopropilo

35 Se mezclaron 640 mg (1,13 mmol) de ácido (4S)-3-oxo-8-[2-(8-terc-butoxicarbonil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético obtenido en el Ejemplo 5-(a) y 2,00 ml (26,1 mmol) de alcohol 2-propílico, se añadieron a la mezcla 11,3 ml (45,2 mmol) de una disolución de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano 4 N, y la mezcla resultante se agitó en una atmósfera de nitrógeno gaseoso a 45 °C durante 4,5 horas.

40 Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se aplicó a una cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol = 19:1 (V/V)), y las fracciones separadas que contienen el producto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 424 mg del compuesto del título como una espuma de color amarillo pálido. (Rendimiento del 69%)

45 Espectro de masas (FAB, m/z): 509 ($M^+ + 1$)

50 Espectro de RMN-¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 1,16 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H), 1,17 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H), 1,94 - 2,01 (m, 2H), 2,63 - 2,72 (m, 2H), 2,89 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,00 (dd, $J_1 = 17,7$ Hz, $J_2 = 4,0$ Hz, 1H), 3,76 - 3,89 (m, 3H), 4,11 - 4,26 (m, 5H), 4,86 (septuplete, $J = 6,2$ Hz, 1H), 5,31 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 6,80 - 6,85 (m, 3H), 7,04 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 8,19 (s a, 1H), 12,26 (s a, 1H).

Ejemplo 7

Clorhidrato de (4S)-3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-

1H-2-benzacepin-4-acetato de heptilo

5 Se mezclaron 70,0 mg (0,124 mmol) de ácido (4S)-3-oxo-8-[2-(8-terc-butoxicarbonil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético obtenido en el Ejemplo 5-(a) y 88 μ l (0,62 mmol) de alcohol heptílico, se añadieron a la mezcla 1,55 ml (6,20 mmol) de disolución de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano 4 N, y la mezcla resultante se agitó en una atmósfera de nitrógeno gaseoso a 50 °C durante 4 horas.

10 Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se aplicó a una cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; acetato de etilo \rightarrow cloroformo:metanol = 14:1 (V/V)), y las fracciones separadas que contenían el producto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 58,2 mg del compuesto del título como una espuma de color amarillo pálido. (Rendimiento del 78%)

Espectro de masas (FAB, m/z): 565 ($M^+ + 1$).

15 Espectro de RMN-¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 0,86 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,24 - 1,28 (m, 8H), 1,52 - 1,57 (m, 2H), 1,94 - 2,01 (m, 2H), 2,63 - 2,76 (m, 2H), 2,89 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,01 (dd, J₁ = 17,1 Hz, J₂ = 3,9 Hz, 1H), 3,77 - 3,89 (m, 3H), 3,99 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,11 - 4,28 (m, 5H), 5,31 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,80 - 6,85 (m, 3H), 7,04 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,25 (s a, 1H), 12,33 (s a, 1H).

20 Ejemplo 8

Clorhidrato de (4S)-3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de undecilo

25 Se mezclaron 704 mg (1,24 mmol) de ácido (4S)-3-oxo-8-[2-(8-terc-butoxicarbonil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético obtenido en el Ejemplo 5-(a) y 1,30 ml (6,26 mmol) de alcohol 1-undecílico, se añadieron a la mezcla 12,4 ml (49,6 mmol) de una disolución de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano 4 N, y la mezcla resultante se agitó en una atmósfera de nitrógeno gaseoso a 45 °C durante 4 horas.

30 Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se aplicó a una cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; acetato de etilo \rightarrow cloroformo:metanol = 19:1 (V/V)), y las fracciones separadas que contenían el producto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 527 mg del compuesto del título como una espuma de color amarillo pálido. (Rendimiento del 65%)

35 Espectro de masas (FAB, m/z): 621 ($M^+ + 1$)

40 Espectro de RMN-¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 0,85 (t, J = 6,7 Hz, 3H), 1,21 - 1,31 (m, 16H), 1,50 - 1,58 (m, 2H), 1,94 - 2,02 (m, 2H), 2,63 - 2,76 (m, 2H), 2,89 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,01 (dd, J₁ = 17,3 Hz, J₂ = 3,7 Hz, 1H), 3,78 - 3,89 (m, 3H), 3,99 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,11 - 4,28 (m, 5H), 5,31 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,80 - 6,85 (m, 3H), 7,04 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,22 (s a, 1H), 12,29 (s a, 1H).

Ejemplo 9

45 Clorhidrato de (4S)-3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de (10-fenil) decilo

50 Se mezclaron 984 mg (1,74 mmol) de ácido (4S)-3-oxo-8-[2-(8-terc-butoxicarbonil-5,6,7,8-tetra-hidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético obtenido en el Ejemplo 5-(a) y 2,12 g (8,68 mmol) de alcohol 10-fenil-1-decílico, se añadieron a la mezcla 17,4 ml (69,6 mmol) de una disolución de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano 4 N, y la mezcla resultante se agitó en una atmósfera de nitrógeno gaseoso a 50 °C durante 4 horas.

Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se aplicó a una cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; acetato de etilo \rightarrow cloroformo:metanol = 19:1 (V/V)), y las acciones

separadas que contenían el producto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 815 mg del compuesto del título como una espuma de color amarillo pálido. (Rendimiento del 65%)

Espectro de masas (FAB, m/z): 683 ($M^+ + 1$)

5

Espectro de RMN-¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 1,25 - 1,59 (m, 16H), 1,94 - 2,01 (m, 2H), 2,63 - 2,76 (m, 2H), 2,89 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,00 (dd, J₁ = 17,6 Hz, J₂ = 3,9 Hz, 1H), 3,78 - 3,89 (m, 3H), 3,98 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,10 - 4,28 (m, 5H), 5,31 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,80 - 6,85 (m, 3H), 7,04 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,13 - 7,29 (m, 5H), 8,21 (s a, 1H), 12,23 (s a, 1H).

10 Ejemplo 10

Clorhidrato de (4S)-3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de [2-(morfolin-4-il)] etilo

15

10-(a) (4S)-3-Oxo-8-[2-(8-terc-butoxicarbonil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de [2-(morfolin-4-il)] etilo

20

A 1 ml de una disolución de diclorometano que contiene 77,4 mg (0,137 mmol) de ácido (4S)-3-oxo-8-[2-(8-terc-butoxicarbonil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético obtenido en el Ejemplo 5-(a), se añadieron 33 µl (0,27 mmol) de N-(2-hidroxi-etil)-morfolina, 1,7 mg (0,014 mmol) de 4-dimetilaminopiridina y 53,0 mg (0,276 mmol) de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, y la mezcla resultante se agitó en una atmósfera de argón gaseoso a temperatura ambiente durante 16 horas.

25

Una vez completada la reacción, se vertieron 3 ml de diclorometano en la mezcla de reacción, la mezcla se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 71,7 mg del compuesto del título como una espuma de color amarillo pálido. (Rendimiento del 77%)

30

Espectro de masas (FAB, m/z): 680 ($M^+ + 1$)

Espectro de RMN-¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 1,45 (s, 9H), 1,94 - 2,02 (m, 2H), 2,38 - 2,41 (m, 4H), 2,63 - 2,83 (m, 4H), 3,02 (dd, J₁ = 17,2 Hz, J₂ = 4,3 Hz, 1H), 3,52 - 3,55 (m, 4H), 3,70 - 3,90 (m, 5H), 4,09 - 4,26 (m, 7H), 5,29 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,78 - 6,82 (m, 2H), 7,01 (d, J = 9,3 Hz, 1H).

35

10-(b) Clorhidrato de (4S)-3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de [2-(morfolin-4-il)] etilo

40

A 1 ml de una disolución de diclorometano que contiene 71,7 mg (0,105 mmol) de (4S)-3-oxo-8-[2-(8-terc-butoxicarbonil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de [2-(morfolin-4-il)] etilo obtenido en el Ejemplo 10-(a), se añadieron 2,00 ml (8,00 mmol) de una disolución de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano 4 N, y la mezcla resultante se agitó en una atmósfera de nitrógeno gaseoso a temperatura ambiente durante 12 horas.

45

Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se aplicó a una cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo → cloroformo:metanol = 8:1 (V/V)), y las fracciones separadas que contenían el producto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 55,1 mg del compuesto del título como una espuma de color amarillo pálido. (Rendimiento del 80%)

Ejemplo 11

50

Clorhidrato de (4S)-3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) metilo

11-(a) (4S)-3-oxo-8-[2-(8-terc-butoxi-carbonil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) metilo

5 A 1,0 ml de una disolución de dimetilformamida que contiene 113 mg (0,200 mmol) de ácido (4S)-3-oxo-8-[2-(8-terc-butoxicarbonil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético obtenido en el Ejemplo 5-(a), se añadieron 21 mg (0,25 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se agitó en una atmósfera de argón gaseoso y con enfriamiento con hielo. Entonces se añadieron a la mezcla 29,7 mg (0,200 mmol) de 4-clorometil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 2,5 horas. Después de elevar hasta la temperatura ambiente, se añadieron a la mezcla 55,3 mg (0,400 mmol) de carbonato de potasio, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, se añadieron adicionalmente a la mezcla 7,4 mg (0,050 mmol) de 4-clorometil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15,5 horas.

15 Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se vertió en 10 ml de agua, y se extrajo con 30 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a una cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol = 39:1 → 25:1 (V/V)), y las fracciones separadas que contenían el producto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 116 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color pardo. (Rendimiento del 86%)

20 Espectro de masas (FAB, m/z): 679 (M^+ + 1).

25 Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,54 (s, 9H), 2,05 - 2,13 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,49 (dd, J₁ = 17,0 Hz, J₂ = 4,8 Hz, 1H), 2,84 - 3,06 (m, 5H), 3,78 - 4,00 (m, 7H), 4,15 - 4,29 (m, 3H), 4,81 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 5,31 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,64 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,81 (dd, J₁ = 8,4 Hz, J₂ = 2,7 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,6 Hz, 1H).

11-(b) Clorhidrato de (4S)-3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de (5-metil-2-oxo-[1,3]dioxolen-4-il) metilo

30 A 3 ml de una disolución de diclorometano que contiene 107 mg (0,158 mmol) de (4S)-3-oxo-8-[2-(8-terc-butoxicarbonil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de (5-metil-2-oxo-[1,3]dioxolen-4-il) metilo obtenido en el Ejemplo 11-(a), se añadieron 593 μl (2,37 mmol) de una disolución de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano 4 N, y la mezcla resultante se agitó en una atmósfera de argón gaseoso a temperatura ambiente durante 23 horas. Adicionalmente se añadieron 319 μl (1,28 mmol) de una disolución de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano 4 N, y la mezcla resultante se agitó durante 20 horas.

40 Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se aplicó a una cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol = 19:1 → 9:1 (V/V)). El aceite obtenido mediante la concentración de las fracciones separadas que contenían el producto deseado a presión reducida se disolvió en 5 ml de diclorometano, al mismo se añadieron 49 μl (0,20 mmol) de una disolución de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano 4 N, la mezcla se concentró a presión reducida para obtener 57,4 mg del compuesto del título en forma de una espuma de color blanco. (Rendimiento del 59%)

45 Espectro de masas (FAB, m/z): 579 (M^+ + 1).

Espectro de RMN-¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 1,94 - 2,01 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,54 - 2,80 (m, 3H), 2,89 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,01 (dd, J₁ = 17,2 Hz, J₂ = 3,5 Hz, 1H), 3,81 - 3,89 (m, 3H), 4,10 - 4,29 (m, 5H), 4,91 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 5,32 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,80 - 6,85 (m, 3H), 7,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,17 (s a, 1H), 12,19 (s a, 1H).

50 Ejemplo 12

Clorhidrato de (4S)-3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de (N,N-dimetilaminocarbonil) metilo

55 12-(a) (4S)-3-oxo-8-[2-(8-terc-butoxicarbonil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de (N,N-dimetilaminocarbonil) metilo

- 5 A 1 ml de una disolución de dimetilformamida que contiene 113 mg (0,200 mmol) de ácido (4S)-3-oxo-8-[2-(8-terc-butoxicarbonil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético obtenido en el Ejemplo 5-(a), se añadieron 55,3 mg (0,400 mmol) de carbonato de potasio, y la mezcla resultante se agitó en una atmósfera de argón gaseoso a temperatura ambiente. Entonces se añadieron a la mezcla 26 μ l (0,25 mmol) de 2-cloro-N,N-dimetilacetamida, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 8 horas.
- 10 Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se vertió en 10 ml de agua, y se extrajo con 30 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aplicó a una cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol = 40:1 \rightarrow 19:1 (V/V)), y las fracciones separadas que contenían el producto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 131 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. (Rendimiento: cuantitativo)
- 15 Espectro de masas (FAB, m/z): 652 ($M^+ + 1$).
- 20 Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,54 (s, 9H), 2,05 - 2,13 (m, 2H), 2,64 (dd, $J_1 = 17,0$ Hz, $J_2 = 5,5$ Hz, 1H), 2,84 - 3,17 (m, 11H), 3,82 - 3,98 (m, 7H), 4,15 - 4,26 (m, 3H), 4,64 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 4,85 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 5,31 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,63 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 6,80 (dd, $J_1 = 8,5$ Hz, $J_2 = 2,7$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H).
- 25 12-(b) Clorhidrato de (4S)-3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de (N,N-dimetilaminocarbonil) metilo
- 30 A 4 ml de una disolución de diclorometano que contiene 125 mg (0,192 mmol) de (4S)-3-oxo-8-[2-(8-terc-butoxicarbonil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de (N,N-dimetilaminocarbonil) metilo obtenido en el Ejemplo 12-(a), se añadieron 864 μ l (3,46 mmol) de una disolución de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano 4 N, y la mezcla resultante se agitó en una atmósfera de gas argón a temperatura ambiente durante 19,5 horas.
- 35 Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se aplicó a una cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol = 19:1 \rightarrow 9:1 (V/V)). Las fracciones separadas que contenían el producto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 50,2 mg del compuesto del título en forma de una espuma de color blanco. (Rendimiento del 44%)
- 40 Espectro de masas (FAB, m/z): 552 ($M^+ + 1$).
- 45 Espectro de RMN-¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 1,93 - 2,01 (m, 2H), 2,55 (dd, $J_1 = 16,8$ Hz, $J_2 = 5,9$ Hz, 1H), 2,66 - 2,92 (m, 10H), 3,12 (dd, $J_1 = 17,1$ Hz, $J_2 = 3,9$ Hz, 1H), 3,76 - 3,88 (m, 3H), 4,10 - 4,31 (m, 5H), 4,70 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 4,81 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 5,30 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 6,76 - 6,85 (m, 3H), 7,05 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,97 (s a, 1H).
- Ejemplo 13
- 45 Clorhidrato de (4S)-3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de pivaloioximetilo
- 50 13-(a) (4S)-3-oxo-8-[2-(8-terc-butoxicarbonil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de pivaloioximetilo
- 55 A 5 ml de una disolución de acetona que contiene 900 mg (1,59 mmol) de ácido (4S)-3-oxo-8-[2-(8-terc-butoxicarbonil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético obtenido en el Ejemplo 5-(a), se añadieron 0,66 ml (4,8 mmol) de trietilamina y 0,69 ml (4,8 mmol) de cloruro de pivaloioximetilo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas.
- 55 Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se vertió en 50 ml de agua, y se extrajo tres veces con 20 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y el residuo se aplicó

a una cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; acetato de etilo → cloroformo:metanol = 13:1 (V/V)). Las fracciones separadas que contenían el producto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 570 mg del compuesto del título como una espuma incolora. (Rendimiento del 53%)

5 Espectro de masas (FAB, m/z): 681 ($M^+ + 1$).

Espectro de RMN-¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 1,14 (s, 9H), 1,45 (s, 9H), 1,94 - 2,01 (m, 2H), 2,58 (dd, J₁ = 16,8 Hz, J₂ = 4,9 Hz, 1H), 2,70 - 2,82 (m, 4H), 3,01 (dd, J₁ = 17,6 Hz, J₂ = 3,9 Hz, 1H), 3,69 - 3,73 (m, 2H), 3,80 - 3,90 (m, 3H), 4,10 - 4,23 (m, 5H), 5,30 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,69 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,78 - 6,82 (m, 2H), 7,00 (d, J = 9,3 Hz, 1H).

10

13-(b) Clorhidrato de (4S)-3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de pivaloiloximetilo

15

A 2 ml de una disolución de a tetrahydrofurano disolución que contiene 550 mg (0,808 mmol) de (4S)-3-oxo-8-[2-(8-terc-butoxicarbonil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo-[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de pivaloiloximetilo obtenido en el Ejemplo 13-(a), se añadieron 2 ml de ácido acético y 2 ml de agua, y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 19 horas.

20

Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se aplicó a una cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; cloroformo:metanol = 14:1 → 9:1 (V/V)). El aceite obtenido mediante la concentración de las fracciones separadas que contienen el producto deseado a presión reducida se disolvió en 1,0 ml (4,0 mmol) de una disolución de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano 4 N, y después se concentró a presión reducida para obtener 341 mg del compuesto del título como una espuma de color amarillo pálido. (Rendimiento del 68%)

25

Espectro de masas (FAB, m/z): 581 ($M^+ + 1$).

30

Espectro de RMN-¹H (DMSO-d₆, δ ppm) 1,14 (s, 9H), 1,93 - 2,01 (m, 2H), 2,58 (dd, J₁ = 16,9 Hz, J₂ = 4,8 Hz, 1H), 2,65 - 2,81 (m, 2H), 2,89 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,02 (dd, J₁ = 17,3 Hz, J₂ = 3,9 Hz, 1H), 3,80 - 3,89 (m, 3H), 4,11 - 4,32 (m, 5H), 5,31 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,69 (s, 2H), 6,80 - 6,85 (m, 3H), 7,03 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,24 (s a, 1H), 12,32 (s a, 1H).

Ejemplo de ensayo 1

Ensayo de unión a la proteína αvβ3

35

El experimento se realizó modificando parcialmente el procedimiento de Davis y col. (Proc. Natl. Acad. Sci., 96 (16), 9269 (1999)).

40

Mediante el uso de equistatina (disponible en SIGMA Corporation), del kit de marcaje de aminas con fluoresceína para péptidos y proteínas (disponible en Panvera Corporation, P2058) y del kit de filtración en gel de proteínas (P2101, disponible en Panvera Corporation), se preparó isotiocianato de fluoresceína (abreviado en lo sucesivo como FITC)-equistatina. Entonces, en 137 μl de tampón Tris (Tris de base 10 mM, CaCl₂ 1 mM, MgCl₂ 1 mM, MnCl₂ 1 mM, pH 7,4), se mezclaron 1 μl de FITC-equistatina 200 nM (concentración final: 1 nM) y 2 μl de albúmina sérica bovina de 100 mg/ml (abreviada en lo sucesivo como BSA; disponible en SIGMA Corporation) (concentración final: 1 mg/ml). A la mezcla se añadieron 10 μl del compuesto que se iba a ensayar, y después 50 μl de αvβ3 4 nM (CC1019, disponible en CHEMICON) (concentración final: 1 nM), y la mezcla se incubó a 37 °C durante 30 minutos. La unión de la equistatina y de la proteína αvβ3 se evaluó mediante la medición de la polarización fluorescente mediante BEACON2000 (disponible en Panvera Corporation). Se calculó una concentración (valor de la CI₅₀) del compuesto que se iba a ensayar necesaria para inhibir el 50% de la unión de la equistatina y de la proteína αvβ3 mediante el uso de EXSAS (disponible en Arm Syntex Co., Ltd.). Los resultados del ensayo se muestran en la Tabla 1.

50

[Tabla 1]

Tabla 1

Compuesto de ensayo Ejemplo n.º	Valor de la CI_{50} de la inhibición de la proteína $\alpha v\beta 3$ (nM)
Ejemplo 2	1,2
Ejemplo 3	1,3
Ejemplo 4	0,6
Compuesto A	7,1

- 5 De entre los compuestos que se van a ensayar, el Compuesto A es el ácido 8-[2-[6-(metilamino)-piridin-2-il]-1-etoxi]-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benz-acepin-4-acético, que es una mezcla racémica del compuesto del Ejemplo 40 mencionado en el documento WO98/14192 A, y es un compuesto de control con una actividad inhibidora de la $\alpha v\beta 3$.
- 10 En el presente ensayo, el compuesto de la presente invención mostró una excelente actividad inhibidora de la $\alpha v\beta 3$ en comparación con la del compuesto de control.
- Ejemplo de ensayo 2
- Ensayo de adhesión celular de células que expresan la $\alpha v\beta 3$
- 15 El experimento se realizó modificando parcialmente el procedimiento de Juliano y col. (Exp. Cell Res., 225 (1), 132 (1996)).
- 20 Se ajustó vitronectina humana (disponible en CHEMICON) a 10 $\mu\text{g/ml}$ con suero salino fisiológico tamponado con fosfato (en lo sucesivo abreviado como PBS). Esto se aplicó en una placa de 96 pocillos (MS9586F, disponible en SUMIRON) con 100 $\mu\text{l/pocillo}$, el recubrimiento se realizó a temperatura ambiente durante 1 hora, y la disolución de recubrimiento se eliminó y la placa se secó. A continuación se llevó a cabo un tratamiento de bloqueo con BSA al 1,0% disuelta en medio de Eagle modificado con Dulbecco (en lo sucesivo abreviado como DMEM) durante 1 hora, se lavó con PBS, y el material resultante se usó para el ensayo de adhesión como un recubrimiento en placa. HUVEC (células endoteliales umbilicales humanas) (disponible en Clonetics Corp.) cultivadas en medio basal de células endoteliales EBM2 (disponible en Clonetics Corp.) que contienen EGM-2 SingleQuot Kit supl. & factores de crecimiento de EGM2 (disponible en Clonetics Corp.) y un 10% de suero bovino fetal (en lo sucesivo abreviado como FBS) se desprendieron mediante el uso de tripsina-ácido etilendiaminotetraacético, se lavaron mediante el uso de PBS y se recuperaron, y después se suspendieron en DMEM que contenía un 50% de suero humano para preparar una suspensión celular de HUVEC. Las disoluciones de DMEM con un 50% de suero humano que contenían HUVEC y el compuesto que se iba a ensayar se añadieron cada uno a placas recubiertas con vitronectina humana, cada uno en una cantidad de 50 $\mu\text{l/pocillo}$ para comenzar el ensayo de adhesión.
- 30
- 35 El ensayo de adhesión se realizó en una estufa de incubación con ácido carbónico gaseoso al 5% (37 °C) durante 1 hora. Una vez completado el ensayo de adhesión, el sobrenadante se eliminó mediante aspiración y la placa se lavó con PBS. Se realizó una tinción con violeta de cristal y se midió el número de células teñidas. Se calculó una concentración (valor de la CI_{50}) del compuesto que se iba a ensayar necesaria para inhibir el 50% de la unión a la vitronectina humana mediante el uso de EXSAS (disponible en Arm Systex Co., Ltd.). Los resultados del ensayo se muestran en la Tabla 2.

[Tabla 2]

Tabla 2

Compuesto de ensayo Ejemplo n.º	Valor de la CI_{50} de inhibición de la adhesión a células que expresan la $\alpha v\beta 3$ (nM)
Ejemplo 2	61
Compuesto A	161

En el presente ensayo, el compuesto de la presente invención mostró una excelente actividad inhibidora de la adhesión a células que expresan la $\alpha v\beta 3$ en comparación con la del compuesto de control.

5

Ejemplo de ensayo 3

Ensayo de adhesión celular de células que expresan la $\alpha v\beta 6$

10 El experimento se realizó modificando parcialmente el procedimiento de Goodman y col. (J. Med. Chem., 45, 1045 (2002)).

15 Se ajustó fibronectina humana (disponible en CHEMICON) a 100 $\mu\text{g/ml}$ con PBS. Esto se aplicó en una placa de 96 pocillos (MS9586F, disponible en SUMIRON) con 100 $\mu\text{l/pocillo}$, el recubrimiento se realizó a temperatura ambiente durante 1 hora, y la disolución de recubrimiento se eliminó y se secó. A continuación se llevó a cabo un tratamiento de bloqueo con BSA al 1,0% disuelta en DMEM durante 1 hora, y se lavó con PBS, y esto se usó como un recubrimiento en placa para el ensayo de adhesión. Se desprendieron células HT-29 (disponible en Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.) cultivadas en medio de McCoy 5A que contiene un 10% de FBS mediante el uso de tripsina-ácido etilendiaminotetraacético, se lavaron con PBS y se recuperaron. Después las células se suspendieron en DMEM para preparar una suspensión celular de HT-29. La disolución de DMEM que contenía las células HT-29 y el compuesto que se iba a ensayar se añadieron cada uno a placas recubiertas con fibronectina humana, cada una en una cantidad de 50 $\mu\text{l/pocillo}$ para comenzar el ensayo de adhesión.

25 El ensayo de adhesión se realizó en una estufa de incubación con ácido carbónico gaseoso al 5% (37 °C) durante 2 horas. Una vez completado el ensayo de adhesión, el sobrenadante se eliminó mediante aspiración y las placas se lavaron con PBS. Entonces se realizó una tinción con violeta de cristal y se midió el número de células. Se calculó la concentración (valor de la CI_{50}) del compuesto que se iba a ensayar necesaria para inhibir el 50% de la unión a la fibronectina humana mediante el uso de EXSAS (disponible en Arm Systex Co., Ltd.). Los resultados del ensayo se muestran en la Tabla 3.

30 [Tabla 3]

Tabla 3

Compuesto de ensayo Ejemplo n.º	Valor de la CI_{50} de inhibición de la adhesión a células que expresan la $\alpha v\beta 6$ (nM)
Ejemplo 2	441
Ejemplo 4	296
Compuesto A	> 100.000

En el presente ensayo, los compuestos de la presente invención mostraron una excelente actividad inhibidora de la adhesión a células que expresan la $\alpha v\beta 6$ en comparación con la del compuesto de control.

35 Ejemplo de ensayo 4

Ensayo de angiogénesis en Matrigel

5 Bajo enfriamiento con hielo se mezcló Matrigel en estado líquido (disponible en BD Biosciences) con bFGF (factor de crecimiento básico de fibroblastos; disponible en PEPRO TECH) de forma que tuviera una concentración final de 4 µg/ml. A ratones C57BL (machos, 8 semanas de edad, suministrados por Charles River Laboratories Japan Inc.) que se habían agrupado (1 grupo: 5 ratones) según su peso, se les inyectaron subcutáneamente, en las dos porciones derecha e izquierda de su abdomen, 0,5 ml en cada una de Matrigel bajo anestesia por inhalación de fluotano. Después de confirmar que no había ninguna alteración en los ratones, se comenzó la administración de un compuesto que se iba a ensayar. El compuesto que se iba a ensayar se disolvió en agua destilada para inyección y se administró por vía oral con un volumen de líquido de administración de 10 ml/kg en una dosis de 10 mg/kg, de 30 mg/kg y de 100 mg/kg dos veces al día durante 4 días. A un grupo de control (no tratados con bFGF pero inyectados con Matrigel, un grupo al que no se le administró el compuesto que se iba a ensayar) y un grupo con vehículo (tratado con bFGF e inyectado con Matrigel, un grupo al que no se le administró el compuesto que se iba a ensayar), se les administró agua destilada para inyección de la misma forma. Al día siguiente de la administración final, se administró FITC-dextrano (disponible en SIGMA Corporation) disuelto en disolución salina fisiológica en una cantidad de 40 mg/ml a los ratones bajo anestesia por inhalación de fluotano en la vena yugular común del ratón a una dosis de 5 ml/kg. Después de 20 minutos, se extirpó el Matrigel del ratón y se midió el peso del Matrigel extirpado. Entonces, se trituró con 1 ml de disolución salina fisiológica que contenía BSA al 0,5% usando un dispositivo de trituración de tejido celular (Instrumento FastPrep FP100A, disponible en Qbiogene Inc.) y se recuperó el sobrenadante. Se midió la cantidad de FITC-dextrano contenida en el sobrenadante mediante un lector de placas fluorescentes (Spectra Fluor; disponible en TEKAN Co.). Se realizó un recuento sanguíneo de la cantidad de FITC-dextrano extraída a partir del Matrigel extraído en los vasos sanguíneos recién formados, y se evaluó el efecto inhibitorio sobre la angiogénesis. Como el compuesto que se iba a ensayar, se usó el compuesto del Ejemplo 1 de la presente invención. Los resultados del ensayo se muestran en la Fig. 1.

25 En el presente ensayo, el compuesto de la presente invención mostró una excelente actividad inhibitoria de la angiogénesis.

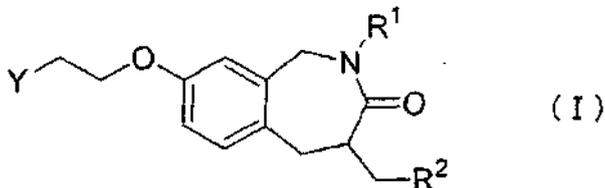
UTILIZABILIDAD EN LA INDUSTRIA

30 El compuesto de benzacepinona representado por la fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la presente invención, muestra una excelente actividad antagonista de un receptor α_v de integrinas (particularmente de $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$ y $\alpha_v\beta_6$), y tiene unas características excelentes como un compuesto médico en su absorción oral o duración del efecto, etc., por lo que como una medicina, es preferiblemente útil como una medicina para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades que están relacionadas con un receptor α_v de integrinas (por ejemplo, osteoporosis, reestenosis vascular, arteriosclerosis, aneurisma disecante, ataque isquémico transitorio, apoplejía, angina de pecho, aterosclerosis, artritis inflamatoria, artritis reumatoide, artrosis, psoriasis, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, cáncer, crecimiento tumoral metastásico, hiperplasia de tejido conectivo en órganos, fibrosis (en particular, fibrosis pulmonar, fibrosis quística, fibrosis cutánea, fibrosis hepática, cirrosis, fibrosis uretral, fibrosis renal, fibrosis cardiaca, fibrosis endocárdica infantil, fibrosis pancreática, queratinización obstaculizada de la piel, esclerodermia, esclerosis múltiple, sarcoma, curación de heridas).

REIVINDICACIONES

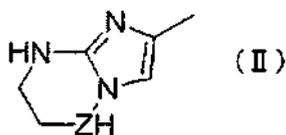
1. Un compuesto de benzacepinona representado por la siguiente fórmula estructural (I):

[Fórmula 9]



5 en la que R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo haloalquilo C₁-C₆, R² representa un grupo carboxilo que puede estar protegido, e Y representa la fórmula (II):

[Fórmula 10]



en la que Z representa CH o un átomo de nitrógeno,

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de benzacepinona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en la que R¹ es un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo fluoroalquilo C₁-C₄ o un grupo cloroalquilo C₁-C₄.

15 3. El compuesto de benzacepinona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en la que R¹ es un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 2,2-difluoroetilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo o un grupo 2,2,2-tricloroetilo.

4. El compuesto de benzacepinona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en la que R¹ es un grupo etilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 2,2-difluoroetilo o un grupo 2,2,2-trifluoroetilo.

20 5. El compuesto de benzacepinona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en la que R¹ es un grupo etilo, un grupo trifluorometilo o un grupo 2,2,2-trifluoroetilo.

25 6. El compuesto de benzacepinona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en la que R² es un grupo carboxilo que puede estar protegido con un grupo alquilo C₁-C₁₂, un grupo aralquilo C₇-C₁₈, un grupo alquilo C₁-C₂ sustituido con un grupo alcaniloxi C₂-C₅, un grupo alquilo C₁-C₂ sustituido con un grupo (alcoxi C₁-C₄) carboniloxi, un grupo N,N-dimetilaminocarbonilmetilo, un grupo 2-(morfolin-4-il) etilo, un grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) metilo o un grupo (5-fenil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) metilo.

30 7. El compuesto de benzacepinona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en la que R² es un grupo carboxilo que puede estar protegido con un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo 1-etilpropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo 3,3-dimetilbutilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo neopentilo, un grupo terc-pentilo, un grupo 1-metilbutilo, un grupo hexilo, un grupo 1-metilpentilo, un grupo 2-metilpentilo, un grupo 3-metilpentilo, un grupo 1-etilbutilo, un grupo 2-etilbutilo, un grupo heptilo, un grupo octilo, un grupo nonilo, un grupo decilo, un grupo undecilo, un grupo dodecilo, un grupo bencilo, un grupo fenetilo, un grupo fenilpropilo, un grupo fenilbutilo, un grupo fenilpentilo, un grupo fenilhexilo, un grupo fenilheptilo, un grupo feniloctilo, un grupo fenilnonilo, un grupo fenildodecilo, un grupo fenilundecilo, un grupo fenildodecilo, un grupo acetoximetilo, un grupo 1-acetoxietilo, un grupo pivaloiloximetilo, un grupo 1-pivaloiloxietilo, un grupo etoxicarboniloximetilo, un grupo 1-etoxicarbonil-oxietilo, un grupo N,N-dimetilaminocarbonilmetilo, un grupo 2-(morfolin-4-il) etilo o un grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) metilo.

40 8. El compuesto de benzacepinona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en la que R² es un grupo carboxilo que puede estar protegido con un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo 1-etilpropilo, un grupo butilo, un grupo 3,3-dimetilbutilo, un grupo pentilo, un grupo hexilo, un grupo heptilo, un grupo octilo, un grupo nonilo, un grupo decilo, un grupo undecilo, un grupo dodecilo, un grupo bencilo, un grupo fenetilo, un grupo fenilpropilo, un grupo fenilbutilo, un grupo fenilpentilo, un grupo fenilhexilo, un grupo

fenilheptilo, un grupo feniloctilo, un grupo fenilnonilo, un grupo fenildecilo, un grupo fenilundecilo, un grupo fenildodecilo, un grupo acetoximetilo, un grupo pivaloiloximetilo, un grupo 1-pivaloiloxietilo, un grupo N,N-dimetilaminocarbonilmetilo, un grupo 2-(morfolin-4-il) etilo o un grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) metilo.

5 9. El compuesto de benzacepinona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en la que R² es un grupo carboxilo que puede estar protegido con un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo pentilo, un grupo hexilo, un grupo heptilo, un grupo octilo, un grupo nonilo, un grupo decilo, un grupo undecilo, un grupo bencilo, un grupo 2-fenetilo, un grupo 3-fenilpropilo, un grupo 4-fenilbutilo, un grupo 5-fenilpentilo, un grupo 6-fenilhexilo, un grupo 7-fenilheptilo, un grupo 8-feniloctilo, un grupo 9-feniinonilo, un grupo 10-fenildecilo, un grupo pivaloiloximetilo, un grupo N,N-dimetilaminocarbonilmetilo, un grupo 2-(morfolin-4-il) etilo o un grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) metilo.

10 10. El compuesto de benzacepinona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en la que

R¹ es un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo fluoroalquilo C₁-C₄ o un grupo cloroalquilo C₁-C₄,

15 R² es un grupo carboxilo que puede estar protegido con un grupo alquilo C₁-C₁₂, un grupo aralquilo C₇-C₁₈, un grupo alquilo C₁-C₂, un grupo sustituido con alcanoiloxi C₂-C₅, un grupo alquilo C₁-C₂ sustituido con un grupo (alcoxi C₁-C₄) carboniloxi, un grupo N,N-dimetilaminocarbonilmetilo, un grupo 2-(morfolin-4-il) etilo, un grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) metilo o un grupo (5-fenil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) metilo, e

Y es la fórmula (II).

20 11. El compuesto de benzacepinona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en la que

R¹ es un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 2,2-difluoroetilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo o un grupo 2,2,2-tricloroetilo,

25 R² es un grupo carboxilo que puede estar protegido con un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo 1-etilpropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo 3,3-dimetilbutilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo neopentilo, un grupo terc-pentilo, un grupo 1-metilbutilo, un grupo hexilo, un grupo 1-metilpentilo, un grupo 2-metilpentilo, un grupo 3-metilpentilo, un grupo 1-etilbutilo, un grupo 2-etilbutilo, un grupo heptilo, un grupo octilo, un grupo nonilo, un grupo decilo, un grupo undecilo, un grupo dodecilo, un grupo bencilo, un grupo fenetilo, un grupo fenilpropilo, un grupo fenilbutilo, un grupo fenilpentilo, un grupo fenilhexilo, un grupo fenilheptilo, un grupo feniloctilo, un grupo fenilnonilo, un grupo fenildecilo, un grupo fenilundecilo, un grupo fenildodecilo, un grupo acetoximetilo, un grupo 1-acetoxietilo, un grupo pivaloiloximetilo, un grupo 1-pivaloiloxietilo, un grupo etoxicarboniloximetilo, un grupo 1-etoxicarboniloxietilo, un grupo N,N-dimetilaminocarboniletilo, un grupo 2-(morfolin-4-il) etilo o un grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) metilo,

e Y es la fórmula (II)

35 12. El compuesto de benzacepinona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en la que

R¹ es un grupo etilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 2,2-difluoroetilo o un grupo 2,2,2-trifluoroetilo,

40 R² es un grupo carboxilo que puede estar protegido con un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo 1-etilpropilo, un grupo butilo, un grupo 3,3-dimetilbutilo, un grupo pentilo, un grupo hexilo, un grupo heptilo, un grupo octilo, un grupo nonilo, un grupo decilo, un grupo undecilo, un grupo dodecilo, un grupo bencilo, un grupo fenetilo, un grupo fenilpropilo, un grupo fenilbutilo, un grupo fenilpentilo, un grupo fenilhexilo, un grupo fenilheptilo, un grupo feniloctilo, un grupo fenilnonilo, un grupo fenildecilo, un grupo fenilundecilo, un grupo fenildodecilo, un grupo acetoximetilo, un grupo pivaloiloximetilo, un grupo 1-pivaloiloxietilo, un grupo N,N-dimetilaminocarbonilmetilo, un grupo 2-(morfolin-4-il) etilo o un grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) metilo, e

Y es la fórmula (II).

13. El compuesto de benzacepinona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la Reivindicación 1, en la que

R¹ es un grupo etilo, un grupo trifluorometilo o un grupo 2,2,2-trifluoroetilo,

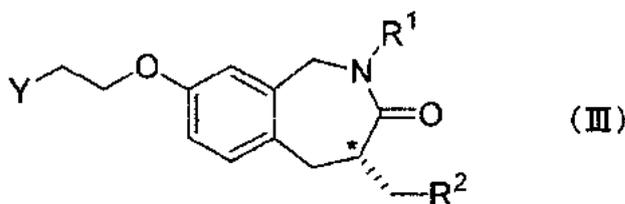
50 R² es un grupo carboxilo que puede estar protegido con un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo pentilo, un grupo hexilo, un grupo heptilo, un grupo octilo, un grupo nonilo, un grupo decilo, un grupo undecilo, un grupo bencilo, un grupo 2-fenetilo, un grupo 3-fenilpropilo, un grupo 4-fenilbutilo, un grupo 5-fenilpentilo, un grupo 6-fenilhexilo, un grupo 7-fenilheptilo, un grupo 8-feniloctilo, un grupo 9-fenilnonilo, un grupo 10-

fenildecilo, un grupo pivaloioximetilo, un grupo N,N-dimetilaminocarbonilmetilo, un grupo 2-(morfolin-4-il) etilo o un grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) metilo, e

Y es la fórmula (II).

- 5 14. El compuesto de benzacepinona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en la que el compuesto de benzacepinona representado por la fórmula (I) está representado por la siguiente fórmula (III):

[Fórmula 11]



- 10 en la que el átomo de carbono al que está unido * tiene una configuración (S), y R¹, R² e Y tienen los mismos significados que los definidos anteriormente.

15. El compuesto de benzacepinona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 2 - 13, en la que el compuesto de benzacepinona está representado por la fórmula (III) según la reivindicación 14.

- 15 16. El compuesto de benzacepinona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en la que el compuesto de benzacepinona es

ácido 3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético,

ácido (4S)-3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético,

- 20 3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de etilo,

(4S)-3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de etilo,

- 25 3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de propilo,

(4S)-3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de propilo,

3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de isopropilo,

- 30 (4S)-3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahidroirnidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de isopropilo,

3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de heptilo,

- 35 (4S)-3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de heptilo,

3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de undecilo,

(4S)-3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de undecilo,

- 40 3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahidroirnidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de bencilo,

(4S)-3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-

- benzacepin-4-acetato de bencilo,
 3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de (10-fenil) decilo,
 (4S)-3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de (10-fenil) decilo,
- 5 3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de pivaloioximetilo,
 (4S)-3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de pivaloioximetilo,
- 10 3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de (N,N-dimetilaminocarbonil) metilo,
 (4S)-3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de (N,N-dimetilaminocarbonil) metilo,
- 15 3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de [2-(morfolin-4-il)] etilo,
 (4S)-3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de [2-(morfolin-4-il)] etilo,
- 20 3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) metilo,
 (4S)-3-oxo-8-[2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) metilo,
 ácido 3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-b][1,2,4]triacin-6-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético,
- 25 ácido (4S)-3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-b][1,2,4]triacin-6-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acético,
 3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-b][1,2,4]triacin-6-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de etilo,
 (4S)-3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-b][1,2,4]triacin-6-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de etilo,
- 30 3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-b][1,2,4]triacin-6-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de propilo,
 (4S)-3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-b][1,2,4]triacin-6-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de propilo,
- 35 3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-b][1,2,4]triacin-6-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de isopropilo,
 (4S)-3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-b][1,2,4]triacin-6-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de isopropilo,
- 40 3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-b][1,2,4]triacin-6-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de heptilo,
 (4S)-3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-b][1,2,4]triacin-6-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de heptilo,
 3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-b][1,2,4]triacin-6-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de undecilo,
- 45 (4S)-3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-b][1,2,4]triacin-6-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de undecilo,
 3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahidroimidazo[1,2-b][1,2,4]triacin-6-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de bencilo,

- (4S)-3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahydroimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de bencilo,
- 3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahydroimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)-etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de (10-fenil) decilo,
- 5 (4S)-3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahydroimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de (10-fenil) decilo,
- 3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahydroimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)-etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de pivaloiloximetilo,
- 10 (4S)-3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahydroimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de pivaloiloximetilo,
- 3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahydroimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de (N,N-dimetilaminocarbonil) metilo,
- (4S)-3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahydroimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de (N,N-dimetilaminocarbonil) metilo,
- 15 3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahydroimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de [2-(morfolin-4-il)] etilo,
- (4S)-3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahydroimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de [2-(morfolin-4-il)] etilo,
- 20 3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahydroimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) metilo, o
- (4S)-3-oxo-8-[2-(1,2,3,4-tetrahydroimidazo[1,2-b][1,2,4]triazin-6-il)etoxi]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzacepin-4-acetato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) metilo.
17. El compuesto de benzacepinona según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como un agente terapéutico y/o un agente profiláctico de una enfermedad con la que se relaciona un receptor α_V de integrinas.
- 25 18. El compuesto de benzacepinona según la reivindicación 17, en la que enfermedad es osteoporosis, reestenosis vascular, arteriosclerosis, aneurisma disecante, ataque isquémico transitorio, apoplejía, angina de pecho, aterosclerosis, artritis inflamatoria, artritis reumatoide, artrosis, psoriasis, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, cáncer, crecimiento tumoral metastásico, hiperplasia de tejido conectivo en órganos o fibrosis.

[Fig. 1]

